

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”



DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

Direttore: Prof. Claudio Buccelli

DOTTORATO DI RICERCA IN IMAGING
MOLECOLARE
XXVIII CICLO

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo

**“Disturbi respiratori del sonno, innervazione cardiaca e
prognosi in pazienti affetti da insufficienza cardiaca”**

TUTOR

Chiar.mo Prof. Alberto Cuocolo

CANDIDATA

Dott.ssa Paola Gargiulo

Anno accademico 2015/2016

INDICE

CAPITOLO 1

INSUFFICIENZA CARDIACA: QUADRO GENERALE

1.1 Definizione ed Epidemiologia	1
1.2 Classificazione.....	2
1.3 Fisiopatologia.....	2
1.4 Diagnosi clinica.....	4
1.5 Diagnostica per immagini nell'IC.....	7
1.6 Terapia.....	10

CAPITOLO 2

INNERVAZIONE CARDIACA E SUO RUOLO NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

2.1 Anatomia e fisiologia dell'innervazione cardiaca.....	13
2.2 Modificazioni dell'innervazione simpatica nell'IC.....	15
2.3 studio dell'innervazione cardiaca con scintigrafia con ¹²³ I-MIBG	18

CAPITOLO 3

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

20

CAPITOLO 4

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO E INNERVAZIONE NEUROADRENERGICA NELL' IC: SCOPO DELLO STUDIO	27
--	-----------

CAPITOLO 5

MATERIALI E METODI

5.1 Popolazione di studio	28
5.2 Procedure dello studio	28

CAPITOLO 6

ANALISI STATISTICA.....	32
--------------------------------	-----------

CAPITOLO 7

RISULTATI

7.1 Captazione di 123I-MIBG in pazienti SDB e non-SDB: associazione tra disturbi del sonno e impairment neuroadrenergico	33
7.2 Impatto prognostico dei disturbi del sonno e dell'impairment neuroadrenergico nell'IC.....	34
7.3 Impatto prognostico incrementale dei parametri SDB e 123I MIBG	36

CAPITOLO 8

DISCUSSIONE

8.1 Impatto prognostico dei SDB in relazione ai risultati dello studio con 123I-MIBG.....	39
8.2 Limiti.....	41

CAPITOLO 9

CONCLUSIONI.....	42
-------------------------	-----------

CAPITOLO 10

BIBLIOGRAFIA.....	43
--------------------------	-----------

CAPITOLO 11

TABELLE E FIGURE.....	52
------------------------------	-----------

INTRODUZIONE

1. INSUFFICIENZA CARDIACA: QUADRO GENERALE

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L' insufficienza cardiaca (IC) è una sindrome clinica complessa, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come l'incapacità del cuore di fornire sangue in quantità adeguata rispetto alle richieste dell'organismo o la capacità di soddisfare tali richieste solo ad elevate pressioni di riempimento⁽¹⁾.

L'IC è un problema mondiale crescente, la cui prevalenza nella popolazione adulta nei Paesi industrializzati è pari circa al 2%⁽²⁾ e segue un andamento esponenziale in diretta relazione all'età dei pazienti. Colpisce, infatti, il 6-10% della popolazione di età superiore ai 65 anni⁽³⁾. Tale trend ha subito un vertiginoso incremento negli ultimi decenni, sia per l'aumento dell'aspettativa di vita sia per il miglioramento della terapia di diverse patologie cardiache, quali l'infarto del miocardio, le patologie valvolari e le aritmie.

Ogni condizione che porti a un'alterazione anatomica o funzionale delle camere cardiache può predisporre il paziente a sviluppare IC. La causa più frequente nei Paesi industrializzati è la cardiopatia ischemica, responsabile del 70% dei casi; l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito contribuiscono nel determinare l'aumento del rischio di scompenso. Altre cause meno frequenti includono infezioni virali, abuso cronico di alcool, terapia con chemioterapici (come doxorubicina o trastuzumab) e la cardiomiopatia dilatativa idiopatica⁽⁴⁾. Nei Paesi in via di sviluppo prevalgono cause differenti, come le cardiopatie reumatiche in Africa e in Asia e la malattia di Chagas in Sud America.

1.2 CLASSIFICAZIONE

L' IC può essere classificata su base eziologica, fisiopatologica e sintomatologica. Dal punto di vista eziologico, si distinguono diverse forme di IC in base alla causa scatenante. Dal punto di vista fisiopatologico, l'IC può essere definita anterograda o retrograda, in riferimento, rispettivamente, alla presenza di segni e sintomi legati alla riduzione della portata cardiaca o legati alle elevate pressioni di riempimento- Si parla di IC sinistra qualora prevalgano i segni e i sintomi del grande circolo e destra qualora prevalgano quelli del piccolo circolo. Le classificazioni più utilizzate in ambito clinico sono quelle riguardanti la sintomatologia dell'IC, la classificazione della New York Heart Association (NYHA) ⁽⁵⁾ e della American Heart Association (AHA) ⁽⁶⁾., tra loro complementari. Entrambe identificano quattro classi funzionali di IC, in rapporto alle attività che il paziente affetto da questa patologia è in grado di effettuare.

1.3 FISIOPATOLOGIA

Nell'IC da disfunzione sistolica si instaurano meccanismi di compenso cardiaci ed extra-cardiaci in risposta alla riduzione della gittata.

A livello delle camere cardiache, la riduzione della gittata sistolica causa un aumento del volume telesistolico e, di conseguenza, del telediastolico; il maggiore volume di sangue all'interno dei ventricoli distende le pareti camerali, con conseguente stiramento delle fibre muscolari. La distensione dei sarcomeri si riflette a livello intracellulare con l'aumento dello spazio di scorrimento fra actina e miosina, proteine deputate alla contrazione muscolare, permettendo una maggiore efficacia contrattile. Pertanto, all'aumento del volume telediastolico corrisponderà una maggiore forza di contrazione ventricolare (*legge di Frank-Sterling*) ⁽⁷⁾. Questo meccanismo permette un aumento della forza di contrazione fino ad arrivare a un plateau, per poi decrescere una volta

raggiunto il valore massimo di distensione dei sarcomeri (2.2 m); superato questo limite, le fibre si disallineano, perdendo il rapporto reciproco e non potendo più garantire una contrazione efficace.

Per quanto riguarda i meccanismi extra-cardiaci (o neuro-ormonali), vi è un aumento della secrezione di catecolamine del sistema nervoso simpatico che agiscono sui recettori β -adrenergici cardiaci, determinando un effetto inotropo e cronotropo positivo, e sui recettori α -adrenergici vascolari, con un effetto vasocostrittore selettivo.

Un ulteriore meccanismo neuro-ormonale prevede l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). L'aumentata secrezione dell'angiotensina causa un effetto vasocostrittore non selettivo, che aumenta la pressione di perfusione e garantisce una vascolarizzazione tissutale sufficiente; l'aumento dell'aldosterone ha invece un effetto di ritenzione idro-salina, che aumenta il volume plasmatico e di conseguenza contribuisce all'incremento della gittata cardiaca⁽⁸⁾. Questi sistemi di compenso a breve termine permettono di garantire una gittata adeguata alle esigenze dell'organismo, quindi in questa fase il paziente è asintomatico.

Con il progredire della disfunzione sistolica, i meccanismi di compenso perdono efficacia e si manifestano le alterazioni anatomo-funzionali cardiache che portano all'IC. La cronica esposizione cardiaca ad agonisti β -adrenergici determina la down-regulation recettoriale cardiaca, con riduzione del compenso del sistema nervoso simpatico⁽⁹⁾. Inoltre, l'azione ipertrofica sui miocardiociti mediata dall'adrenalina e l'azione di fibrosi interstiziale cardiaca mediata dall'angiotensina II determinano delle alterazioni strutturali delle camere cardiache, denominate rimodellamento cardiaco (*remodeling*). In questa fase della patologia, che rappresenta il meccanismo di compenso a medio-lungo termine, il paziente è francamente sintomatico.

1.4 DIAGNOSI CLINICA

La diagnosi di IC si avvale della valutazione anamnestica e obiettiva del paziente, della visualizzazione degli esami di laboratorio e degli esami strumentali.

La diagnosi clinica di IC può essere molto difficile, soprattutto negli stadi precoci. I segni e sintomi che portano il paziente all'attenzione del medico sono spesso aspecifici e creano problemi nella diagnosi differenziale; i segni più specifici sono invece meno comuni e più tardivi⁽¹⁰⁾. Un'attenta anamnesi può essere fondamentale nel processo diagnostico, poiché è molto improbabile che il paziente con IC non sia stato affetto da pregresse patologie cardiovascolari⁽¹¹⁾.

Il sintomo cardine è la dispnea, determinata principalmente dalla congestione polmonare, con accumulo di liquidi a livello interstiziale. Costituisce uno dei sintomi più comuni e presenta un carattere evolutivo: nelle fasi iniziali si manifesta solo sotto sforzo, ma con il progredire della malattia tende a essere presente anche dopo sforzi più lievi e, nelle fasi terminali, anche a riposo. La dispnea a riposo si manifesta tipicamente di notte, con un quadro clinico di ortopnea, definita come dispnea che insorge in posizione supina, oppure un quadro acuto di dispnea parossistica notturna, determinata da episodi di apnea notturna dovuti all'edema interstiziale e alla compressione delle vie aeree. In entrambi i casi può associarsi la presenza di nicturia per la redistribuzione del circolo nella posizione supina.

Qualora l'edema polmonare sia di maggiore entità o insorga più acutamente, i fluidi possono accumularsi a livello alveolare, dando luogo alla condizione di edema polmonare acuto.

Sintomi correlati alla riduzione della portata cardiaca sono la confusione e l'affaticamento, spesso peggiorato da comorbidità non cardiache (ad es. l'anemia da diluizione). L'affaticamento può essere valutato attraverso la scala di Borg, una scala numerica con la quale il paziente attribuisce alla sensazione di fatica, durante un

determinato esercizio o a riposo, un valore numerico soggettivo da 1 a 10. Per la valutazione della capacità di esercizio può essere utilizzato il 6 minute walking test. Dato che questo test può essere inficiato dalla compliance del paziente, il test cardiopolmonare, che misura l'O₂ consumato e la CO₂ prodotta durante l'esercizio (il massimo consumo di ossigeno è proporzionale alla massima portata), è più obiettivo, anche se dipendente dalla disponibilità di strumenti adeguati e di personale esperto nell'esecuzione del test e gravato da costi francamente superiori.

I segni cardiaci più rilevanti sono la presenza di cardiomegalia e la comparsa di un tono aggiunto proto-diastolico (S₃), dovuto alla messa in tensione della parete ventricolare sinistra dilatata dal sangue nella fase di riempimento rapido. Segni extra-cardiaci includono la presenza di rantoli alle basi polmonari, espressione dell'accumulo di trasudato a livello alveolare, e l'ipertensione venosa sistemica, che causa la presenza di edemi declivi (tipicamente malleolari), il turgore delle giugulari e l'epatomegalia, frequentemente dolente per la distensione della capsula glissoniana. All'epatomegalia si associa il reflusso epato-giugulare: se si comprime il viscere, il reflusso di sangue dal fegato nel sistema cavale ne fa crescere la pressione e genera distensione venosa giugulare. Nel caso di pazienti obesi o affetti da malattie croniche dell'apparato respiratorio le difficoltà diagnostiche aumentano, poiché i segni clinici sono meno evidenti e la sintomatologia più sfumata può mimare quadri clinici di altre patologie (12,13). Nel paziente con IC gli esami di routine sono indispensabili in fase di inquadramento diagnostico, poiché consentono di dirimere i principali dubbi nella diagnosi differenziale con altre patologie e nell'individuazione dei fattori precipitanti e aggravanti. Deve essere prescritto un esame emocromocitometrico completo, utile per evidenziare stati anemici (spesso causati dalla diluizione ematica) in grado di far precipitare un quadro di IC. Devono essere monitorati gli elettroliti, per identificare precocemente un eventuale squilibrio elettrolitico dovuto all'emodiluizione o all'uso

cronico di diuretici. Inoltre, vanno valutate la glicemia, per individuare un eventuale stato di diabete non diagnosticato, e la funzionalità renale (azotemia, creatininemia, osmolarità plasmatica e urinaria) al fine di identificare precocemente l'insorgenza di un'insufficienza renale pre-renale. Infine, devono essere valutate la funzionalità epatica (dosaggio delle transaminasi, bilirubina, γ -GT e fosfatasi alcalina) e la secrezione di ormoni tiroidei, per evidenziare eventuali condizioni di ipertiroidismo e tireotossicosi. Infine, nella diagnosi di IC è di fondamentale importanza dosare i peptidi natriuretici (PN), una famiglia di ormoni prodotti prevalentemente dai ventricoli in seguito al sovraccarico volumetrico camerale (come nella fibrillazione atriale, nell'embolia polmonare e nell'insufficienza renale)^(14,15). Il peptide maggiormente utilizzato è il BNP (Brain Natriuretic Peptide), in particolare il frammento N-terminale (NT-pro-BNP)^(16,17), dato il suo elevato valore predittivo negativo; un valore normale in un paziente non trattato virtualmente esclude una patologia cardiovascolare significativa⁽¹⁸⁻²¹⁾. Sulla base di numerosi trial clinici sono stati stabiliti dei valori soglia che indichino la probabilità di diagnosi di IC. I valori ottimali per l'esclusione della diagnosi di IC corrispondono a 300 pg/mL per il BNP e 100 pg/mL per il NT-proBNP⁽²²⁻²⁵⁾; valori superiori sono inoltre indicativi di cattiva prognosi. Il valore prognostico dei peptidi natriuretici in pazienti ambulatoriali con IC è stato dimostrato in modo convincente nell'ambito di grandi studi clinici multicentrici. Nello studio ValHeFT, i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici erano associati, in modo indipendente da fattori di rischio clinici convenzionali e dagli altri marcatori circolanti misurati, a esiti come morte e ricovero ospedaliero per peggioramento dello scompenso⁽²⁶⁾. Inoltre, la misura ripetuta nel tempo dei livelli circolanti dei peptidi natriuretici conferiva un valore prognostico aggiunto rispetto ad una unica determinazione⁽²⁷⁾. I loro livelli durante l'evento acuto di IC sono fortemente predittivi di eventi sia intraospedalieri (morte) che a distanza (mortalità e riospedalizzazione, anche combinati). La riduzione dei livelli di peptidi

durante il ricovero è correlata con la prognosi a breve-medio termine. Incerta è la definizione del valore target del biomarcatore ai fini della prognosi. Alcuni studi indicano una riduzione del 30% rispetto al valore di ingresso, altri raccomandano un valore assoluto alla dimissione come indice di stabilizzazione clinica. La mancata riduzione dei livelli di peptidi dopo un trattamento intensivo appropriato o la persistenza di livelli elevati in fase di dimissione, suggeriscono una prognosi sfavorevole e richiedono un approccio aggressivo e uno stretto follow-up post-dimissione⁽²⁸⁾.

1.5 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELL'IC

Nell'algoritmo diagnostico dello IC, il primo esame strumentale effettuato è la radiografia del torace, che può mostrare i segni di una congestione polmonare o una rilevante cardiomegalia. L'esame non è utile nella diagnosi eziologica, ma è di grande aiuto nell'escludere patologie polmonari che possono essere poste in diagnosi differenziale con una condizione di scompenso.

L'elettrocardiogramma (ECG) può mostrare i segni di un evento ischemico o di un'aritmia preesistente, come la fibrillazione atriale, il blocco atrioventricolare o anomalie della conduzione cardiaca. Nell'IC è frequente l'osservazione di ipertrofia ventricolare sinistra o la comparsa di onde Q, indicative della perdita di miocardio vitale. Può anche essere richiesto un monitoraggio ECG delle 24 ore, indicato in caso di pazienti con sintomi che suggeriscano la presenza di tachiaritmia o bradicardia associata a sincope.

L'ecocardiografia è un esame di fondamentale importanza nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con IC. Essa consente di effettuare la diagnosi eziologica poiché esamina l'anatomia e la funzionalità cardiaca, mostrando eventuali ipo-acinesie post-infartuali, valvulopatie misconosciute, cardiomiopatie, fornire informazioni in merito alla funzione sistolica ventricolare sinistra, mostrando la dilatazione delle camere e la ridotta frazione

d'eiezione (FE). L'ecografia tridimensionale (3D) migliora ulteriormente la quantificazione del volume ventricolare e il calcolo della FE⁽²⁹⁾.

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è un esame di seconda scelta a causa degli alti costi, dei lunghi tempi di indagine e della ridotta diffusione territoriale. Nonostante queste premesse, la RMC è il gold-standard per la misurazione dei volumi, dei flussi e della funzione sistolica e diastolica cardiaca, per la maggiore riproducibilità e accuratezza diagnostica rispetto all'ecografia, soprattutto in pazienti con una scadente finestra ecocardiografica. Inoltre, questa metodica è particolarmente indicata nella valutazione dell'edema miocardico dopo insulto ischemico e della fibrosi cardiaca, essendo l'unica indagine in grado di evidenziare questi due profili clinici. L'esame è indicato, inoltre, nell'identificazione di patologie infiammatorie o infiltrative del miocardio, o, in ultima analisi, nei pazienti pediatrici⁽³⁰⁾.

La RMC è utilizzabile in innumerevoli contesti clinici quali cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica, miocarditi, malattia aritmogena del ventricolo destro, cardiopatie congenite, valvulopatie, malattie del pericardio e studio delle masse cardiache. Oltre allo studio delle patologie cardiache la RMC è una validissima alternativa alla TAC multidetettore nella valutazione delle patologie vascolari, presentando l'enorme vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti e talora di poter fornire esaustive informazioni diagnostiche anche senza l'impiego di mezzo di contrasto. Ciò consente una maggiore sicurezza di impiego ed una maggiore ripetibilità soprattutto nei pazienti che richiedono un lungo e periodico follow-up.

In casi specifici possono essere utilizzati anche gli esami di medicina nucleare, come la miocardioscintigrafia a riposo o sotto sforzo, la tomografia a emissione di positroni (PET) o la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT). In particolare la PET si usa per valutare la vitalità miocardica in pazienti con cardiopatia

ischemica e disfunzione ventricolare sinistra. Prevede l'uso di traccianti di perfusione (ammonio N¹³ rubidio⁸²) e di metabolismo (¹⁸Fluorodesossiglucosio FDG) per valutare la presenza di miocardio ibernato (vitale ma disfunzionante) sulla base della discrepanza tra perfusione miocardica e attività metabolica⁽³¹⁾. Inoltre la PET può essere usata per misurare in maniera non invasiva la riserva di flusso coronarica. La SPECT sotto sforzo in quanto tecnica di imaging di perfusione consente la valutazione non invasiva della perfusione miocardica e la quantificazione e la localizzazione delle aree di ischemia. Trova il suo impiego preferenziale in alcune categorie di pazienti: pazienti con alterazioni dell'ECG a riposo quali blocco di branca sinistra completo (BBS), ritmo da pacemaker, ipertrofia ventricolare sinistra; è utile anche per conoscere la localizzazione della sede di ischemia, la significatività funzionale di una lesione e l'eventuale presenza di vitalità miocardica residua (soprattutto in caso di disfunzione ventricolare sinistra). I traccianti di perfusione comunemente impiegati sono ²⁰¹tallio (²⁰¹Tl) e i traccianti marcati con ⁹⁹Tecnezio quali sestamibi e tetrofosmina. I difetti di perfusione vengono individuati confrontando le immagini acquisite a riposo e quelle acquisite all'acme di uno stress fisico (cicloergometro o tappeto rotante) o farmacologico; essi appaiono come aree di ridotta captazione del tracciante e la quantificazione della loro estensione prevede la somma dei singoli punteggi attribuiti a ciascuno dei segmenti miocardici analizzati.⁽³¹⁾ Al fine di valutare la vitalità, il recupero della funzione contrattile regionale a riposo è stato utilizzato come standard di riferimento per tutte le tecniche di imaging. Per questo gold standard, tecniche nucleari (o SPECT o PET) mostrano una maggiore sensibilità, ma ridotta specificità rispetto alle tecniche che valutano riserva contrattile (ecocardiografia, RMC). Queste differenze possono essere più rilevanti in particolari scenari clinici, come i pazienti con miocardio disfunzionale per ostruzione vasale nel

quale la sensibilità di riserva contrattile è risultata subottimale rispetto alla valutazione con tecniche nucleari ⁽³²⁾.

1.6 TERAPIA

La terapia dell' IC cronica si basa sulla classificazione funzionale NYHA⁽³³⁾. Per i pazienti asintomatici con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (classe I), l'obiettivo consiste nel rallentare la progressione della malattia, bloccando il sistema neuro-ormonale che induce il rimodellamento cardiaco; per coloro che abbiano sviluppato sintomi (classe II-IV) l'obiettivo primario consiste nel ridurre le disabilità e il rischio di un'ulteriore progressione della patologia, ciò spesso richiede l'utilizzo di un regime politerapico a base di diuretici e di farmaci bloccanti i sistemi neuro-ormonali⁽³⁴⁾.

Prima di instaurare una strategia terapeutica deve essere effettuato lo screening e il trattamento di eventuali comorbidità, quali l'ipertensione arteriosa, la coronaropatia, il diabete mellito e l'anemia, che potrebbero esacerbare il quadro clinico di IC⁽³⁵⁾. E' raccomandata la somministrazione di una dieta iposodica (2-3 g/die) in tutti i pazienti con IC, poiché migliora la condizione di ritenzione idro-salina.

I diuretici sono utilizzati per il mantenimento dell'euvolemia dei pazienti. Sono di fondamentale importanza nel trattamento dello scompenso poiché molti dei segni e sintomi di tale patologia derivano dall'eccessiva ritenzione idro-salina che conduce all'espansione della volemia e all'insorgenza di sintomi congestizi. Tali farmaci dovrebbero essere inizialmente somministrati a basse dosi e poi attentamente titolati a dosaggi crescenti per alleggerire i segni del sovraccarico di fluidi, nel tentativo di ottenere il "peso asciutto" del paziente⁽³⁶⁾.

Gli ACE-inibitori sono prescritti in tutti i pazienti con FE < 40%, in assenza o in presenza di sintomatologia; sono infatti in grado di stabilizzare il rimodellamento ventricolare sinistro, migliorare la sintomatologia, ridurre l'ospedalizzazione e prolungare la sopravvivenza^(36,37). E' consigliato di iniziare la terapia con basse dosi, con un progressivo incremento se queste siano state ben tollerate.

Questi farmaci interferiscono con il SRAA, in particolare agiscono sull'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che converte l'angiotensina I in angiotensina II; questo effetto può condurre a una *up-regulation* della bradichinina, da cui dipendono i maggiori effetti collaterali legati agli ACE-inibitori, la tosse non produttiva (10-15%) e l'angioedema (1%). Qualora insorgano queste complicanze, i pazienti sono definiti ACE-intolleranti e viene consigliato l'uso degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina, o sartani⁽³⁸⁾. Questi ultimi presentano la stessa efficacia degli ACE-inibitori, ma non hanno effetti sulla regolazione della bradichinina, poiché agiscono sul recettore di tipo 1 dell'angiotensina II. Gli effetti collaterali comuni consistono nella diminuzione della pressione arteriosa, nel lieve aumento degli indici di funzionalità renale e nell'iperkaliemia.

I β -bloccanti interferiscono con l'attivazione continuativa del sistema simpatico grazie all'antagonismo competitivo con uno o più recettori adrenergici (α_1 , β_1 , β_2 , β_3); sono farmaci molto efficaci, in grado di ridurre l'ospedalizzazione e la mortalità dei pazienti con IC rispettivamente del 35% e del 40%⁽³⁹⁻⁴³⁾. Anche in questo caso è consigliato iniziare una terapia a basse dosi, seguite da un graduale incremento se a dosaggi inferiori non si siano presentati significativi effetti collaterali; la titolazione deve essere effettuata lentamente poiché un aumento troppo rapido della dose potrebbe causare un incremento del volume plasmatico, con aumento del peso corporeo e peggioramento della sintomatologia. I principali effetti collaterali sono legati alle interferenze con il sistema adrenergico e consistono nell'esacerbazione di condizioni aritmiche, come la

bradicardia o un BAV, nell'insorgenza di broncospasmo e in un effetto vasodilatatore se presentino un'azione α_1 -bloccante.

Nei pazienti in classe III e IV NYHA si somministrano gli antagonisti dell'aldosterone, o diuretici risparmiatori di potassio, in aggiunta alla terapia standard basata sulla somministrazione di diuretici, ACE-inibitori o sartani e β -bloccanti. Tali farmaci antagonizzano l'aldosterone in modo continuo, evitando che il valore plasmatico di quest'ultimo ritorni ai livelli antecedenti la terapia medica. I principali effetti collaterali includono l'iperkaliemia e la ginecomastia dolorosa, soprattutto per lo spironolattone.

In alcuni casi sono somministrati anche anticoagulanti o antiaggreganti, rispettivamente, warfarin e acido acetilsalicilico (ASA), poiché i pazienti con IC sono maggiormente esposti a rischio di eventi tromboembolici arteriosi o venosi.

Oltre la terapia farmacologica, il trattamento dell'IC può avvalersi anche dell'utilizzo di dispositivi terapeutici. Tra questi vi è il *pacing* biventricolare, o terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT), che stimola i ventricoli in modo quasi simultaneo, migliorando il coordinamento della contrazione ventricolare. In aggiunta alla terapia medica, la terapia di resincronizzazione cardiaca permette una significativa riduzione dell'ospedalizzazione della mortalità, un miglioramento della resistenza agli sforzi e della qualità della vita. La CRT è raccomandata in tutti i pazienti con FE < 35% e un QRS > 120 ms e per i pazienti che rimangano sintomatici nonostante la somministrazione di una terapia medica adeguata⁽⁴⁴⁾.

Inoltre, possono essere utilizzati defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) a scopo profilattico nei pazienti con IC lieve o moderata (classe NYHA II e III) poiché riducono l'incidenza di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ischemica e non ischemica. Sono indicati nei pazienti di classe NYHA II e III, con FE ridotta ($\leq 35\%$)⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

In conclusione, nel trattamento dei pazienti con IC è in uso un algoritmo terapeutico che può guidare il medico nella scelta della terapia farmacologica e dei dispositivi terapeutici da somministrare in base alla sintomatologia del paziente e alla risposta al trattamento effettuato.

2. INNERVAZIONE CARDIACA E SUO RUOLO NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'INNERVAZIONE CARDIACA

L'innervazione cardiaca è essenzialmente autonoma ed è indispensabile per la regolazione fisiologica della funzione cardiaca; la ritmicità (cronotropismo), la forza contrattile (inotropismo), la conduttività (dromotropismo) e l'eccitabilità miocardica (batmotropismo) sono tutti fattori regolati dal sistema nervoso autonomo a livello cardiaco⁽⁴⁹⁾.

L'innervazione cardiaca è costituita dal plesso cardiaco, alla cui formazione concorrono le fibre parasimpatiche provenienti dai nervi vaghi e le fibre ortosimpatiche derivate da gangli e da tronchi del tratto cervicale e toracico della catena del simpatico (Figura1)⁽⁵⁰⁾.

I rami cardiaci del vago originano a livello cervicale e toracico, con notevole variabilità interindividuale, e si riuniscono in tre gruppi, superiore, medio e inferiore:

- Il gruppo superiore è costituito da 2 - 3 filamenti che si staccano dal vago nella parte prossimale del collo per formare il nervo cardiaco superiore del vago, che si unisce quasi invariabilmente al nervo cardiaco cervicale superiore dell'ortosimpatico.
- Il gruppo medio consta di 1 - 3 rami che emergono dall'ansa del nervo ricorrente e si portano al plesso cardiaco. A sinistra, data la sede più bassa dell'ansa del ricorrente, essi sono molto brevi.

- Il gruppo inferiore si stacca dal nervo vago più distalmente rispetto al precedente, con filamenti che si uniscono, a destra, a quelli emergenti dal nervo laringeo inferiore o ricorrente, con i quali raggiungono direttamente il plesso cardiaco.

I nervi cardiaci del sistema simpatico originano dai gangli cervicali e da quelli toracici superiori della catena. Essi sono i nervi cardiaci cervicali, superiore, medio e inferiore, e toracici:

- Il nervo cardiaco superiore origina dalla parte inferiore del ganglio cervicale superiore, decorre quindi verso il basso assumendo un decorso differente a destra e a sinistra per raggiungere il plesso. Quello di destra decorre dietro l'arteria anonima e l'arco dell'aorta; quello di sinistra segue la carotide comune dello stesso lato.
- Il nervo cardiaco medio è il più grande tra i nervi cardiaci; deriva dal ganglio cervicale medio e raggiunge il plesso cardiaco senza confluire in altri tronchi simpatici o vagali.
- Il nervo cardiaco inferiore è costituito dall'unione di una serie di filamenti che provengono dal ganglio stellato e raggiunge direttamente il plesso.
- I nervi cardiaci toracici sorgono dal 2° al 4° o 5° ganglio toracico. Si portano in basso e medialmente, raggiungendo il plesso direttamente o dopo aver contratto anastomosi con filamenti destinati a organi vicini al cuore (trachea, aorta, polmoni).

Il plesso cardiaco è situato in corrispondenza della base del cuore, davanti alla biforcazione tracheale e sotto e dietro l'arco aortico; è formato dalla confluenza e dalla parziale fusione dei nervi cardiaci e da alcuni piccoli gangli parasimpatici dei quali il più cospicuo e costante è il ganglio di Wrisberg, reperibile fra la biforcazione tracheale e la divisione dell'arteria polmonare. Altri piccoli gangli parasimpatici, definiti gangli cardiaci intrinseci, si trovano nel contesto delle pareti cardiache, prevalentemente in sede atriale. Dal plesso cardiaco originano filamenti nervosi che si distribuiscono al cuore, accompagnando le arterie coronarie destra e sinistra e i loro rami; alcune fibre si

portano ai nodi senoatriale e atrioventricolare, altre al miocardio atriale e ventricolare e alle pareti dei grossi vasi.

I recettori cardiaci sono presenti soprattutto a livello endocardico, rappresentati principalmente da reti nervose di tipo terminale e da rare espansioni nervose capsulate.

Da queste strutture hanno origine le fibre afferenti sensitive, che conducono in direzione centripeta gli impulsi recettoriali ai centri nervosi. I neuroni afferenti simpatici risiedono nei gangli midollari annessi alle radici posteriori dei primi 4 o 5 nervi spinali toracici; quelli dei neuroni sensitivi parasimpatici si trovano nel ganglio inferiore del nervo vago.

Le fibre efferenti, o effетtrici, conducono invece gli impulsi in direzione centrifuga, determinando effetti regolatori a livello cardiaco. Le fibre effетtrici parasimpatiche pre-gangliari provengono dal nucleo motore dorsale del vago e terminano nei gangli del plesso cardiaco o nei gangli cardiaci intrinseci, dai quali originano le fibre post-gangliari. La stimolazione di tali fibre nervose provoca un effetto cronotropo, dromotropo e inotropo negativo⁽⁵¹⁾. A loro volta, le fibre effетtrici simpatiche pre-gangliari originano dai neuroni della colonna laterale grigia dei primi 4 o 5 neuromeri toracici del midollo spinale e si portano, con il ramo comunicante bianco, alla catena dell'ortosimpatico. Alcune terminano nei gangli toracici dei livelli corrispondenti, altre risalgono lungo la catena gangliare fino ai gangli cervicali inferiore, medio e superiore dove trovano la loro interruzione sinaptica. Dai gangli simpatici cervicali originano quindi le fibre effетtrici post-gangliari che formano i nervi cardiaci cervicali superiori, medi e inferiori del simpatico; dai gangli simpatici toracici originano le fibre che formano i nervi cardiaci toracici del simpatico. Tutti i nervi cardiaci del simpatico raggiungono dapprima il plesso cardiaco e si distribuiscono quindi al cuore, seguendo la ramificazione delle arterie coronarie. La stimolazione delle fibre simpatiche provoca un effetto cronotropo e inotropo positivo e determina la vasodilatazione delle arterie coronarie⁽⁵²⁾.

2.2 MODIFICAZIONI DELL'INNERVAZIONE SIMPATICA NELL' IC

Nell'IC si assiste a un notevole incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS), legata al meccanismo di compenso neuro-ormonale, volto ad aumentare la contrattilità miocardica e quindi a mantenere una gittata sistolica adeguata alle esigenze dell'organismo^(53,54). Tuttavia, l'iperattività del SNS diventa progressivamente dannosa e genera alcune modificazioni molecolari che rientrano nella patogenesi dello IC, in particolare la down-regulation e la desensibilizzazione dei recettori β -adrenergici, le quali contribuiscono al progressivo rimodellamento miocardico, all'inesorabile declino della funzione ventricolare sinistra, al peggioramento della sintomatologia e, dunque, all'aumento della mortalità⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾.

L'analisi dei meccanismi che influenzano la trasmissione adrenergica ha consentito, negli anni, un'accurata definizione delle alterazioni biomolecolari nel controllo simpatico del cuore scompensato. In condizioni fisiologiche, la branca simpatica del sistema nervoso autonomo agisce sul cuore mediante la noradrenalina (NE), rilasciata nel vallo sinaptico dalla terminazione del neurone post-gangliare, e l'adrenalina, secreta in circolo dalle cellule cromaffini surrenaliche. A livello del cardiomiocita le catecolamine interagiscono con i recettori adrenergici, membri della superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G; in particolare, la noradrenalina si lega principalmente ai recettori α_1 e β_1 , mentre l'adrenalina è un ligando per i β_1 ed i β_2 .

Nell'IC, invece, è stato osservato un aumento della concentrazione di NE nello spazio sinaptico, dovuto all'aumentato rilascio neuronale di NE, seguito parallelamente da una ridotta ricaptazione della stessa, a causa della down-regulation post-trascrizionale del trasportatore cardiaco della NE⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾.

Questo evento molecolare è alla base degli effetti nocivi causati dalla cronica iperattività del SNS; infatti, la noradrenalina promuove, al pari dell'angiotensina II, il rimodellamento ventricolare, poiché stimola la sintesi di nuove proteine contrattili e collagene attraverso l'attivazione di alcuni fattori di trascrizione, esitando in ipertrofia e fibrosi fino allo scompenso conclamato⁽⁶²⁾. Inoltre, esistono evidenze che la noradrenalina abbia un effetto tossico diretto tempo- e concentrazione-dipendente sui cardiomiociti, mediato dall'aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio. La diminuita funzione e, infine, la morte dei cardiomiociti esposti a concentrazioni superiori a quelle fisiologiche di catecolamine concorrono al declino della funzione contrattile del ventricolo nell'IC⁽⁶³⁾. Infine l'iperattivazione simpatica predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali (la causa più frequente di morte improvvisa nel paziente scompensato), oltre a indurre modificazioni sfavorevoli nel sistema immunitario^(64,65).

Le modificazioni biomolecolari legate all'iperattività del sistema simpatico si ripercuotono anche a livello recettoriale. Il cuore sano esprime i recettori β_1 e β_2 in rapporto di 70:30; l'effetto dei recettori β_1 è mediato da una proteina G stimolatoria (G_s) mentre i recettori β_2 sono accoppiati sia a G_s che a proteine G inibitorie (G_i). Da tali proteine G dipende l'azione intracellulare dell'adenilato ciclasi, del suo prodotto, l'adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), e della proteina chinasi dipendente da quest'ultimo (PKA), fondamentali per il signaling adrenergico.

Nello IC, il riassetto del quadro recettoriale prevede, parallelamente all'iperattivazione simpatica, la desensibilizzazione dei recettori β -adrenergici, risultando in una risposta smorzata alla stimolazione simpatica. In particolare, è stato dimostrato che sono i recettori β_1 a essere selettivamente ipoespressi, stabilendo una proporzione con i β_2 di 50:50, e che le chinasi GRK2, PKC e la stessa PKA sono responsabili del disaccoppiamento tra la stimolazione recettoriale e l'effetto a valle^(66,67).

Inoltre, anche la densità di innervazione – stimata attraverso immunoistochimica su tessuto miocardico diretta contro la tirosin-idrossilasi, enzima chiave nella via sintetica della noradrenalina – appare sensibilmente ridotta^(57,66,67).

2.3 STUDIO DELL'INNERVAZIONE CARDIACA CON SCINTIGRAFIA CON ¹²³I-MIBG.

La scintigrafia è un esame di medicina nucleare, non invasivo, effettuato mediante la somministrazione di un tracciante radioattivo che consente l'evidenziazione, tramite particolari strumenti (gamma camera), dell'accumulo preferenziale del tracciante stesso nel tessuto che si intende studiare. Le sostanze utilizzate possono essere costituite da soluzioni saline di radioisotopi o da specifici radiofarmaci o radionuclidi costituiti da molecole farmacologicamente attive alle quali è legato il radioisotopo.

In ambito cardiologico la scintigrafia può essere indicata sia per valutare la perfusione miocardica (scintigrafia di perfusione), sia per studiare la distribuzione delle terminazioni nervose adrenergiche nel miocardio (scintigrafia con meta-iodo-benzil-guanidina con Iodio radioattivo, ¹²³I-MIBG). Nel primo caso, questa metodica è particolarmente indicata nell'iter diagnostico della cardiopatia ischemica, poiché i traccianti si distribuiscono al miocardio proporzionalmente al flusso ematico e sono in grado di evidenziare eventuali aree cardiache non perfuse. I traccianti usati in questo ambito sono il Tallio (²⁰¹Ta) e il Tecnezio (⁹⁹Tc).

Nel secondo caso, la metodica strumentale è particolarmente indicata per la valutazione dell'innervazione simpatica; viene utilizzata soprattutto nella valutazione della reinnervazione dopo trapianto cardiaco, nella stratificazione prognostica in pazienti con cardiomiopatie primitive o secondarie, nell'identificazione di soggetti a rischio di gravi aritmie, nella diagnosi differenziale tra demenza di Alzheimer e di Parkinson e tra malattia di Parkinson e Parkinsonismi atipici (MSA, PSP).

Nella valutazione dell'innervazione cardiaca viene utilizzata la MIBG poiché è un analogo della noradrenalina, che si accumula nelle terminazioni nervose del sistema adrenergico e nei granuli citoplasmatici delle cellule del tessuto cromaffine; la fissazione in sedi specifiche del tracciante dipende dalla concentrazione e dal *turnover* distrettuale delle catecolamine e dei loro analoghi. In particolare la ^{123}I -MIBG è un analogo della NA, risultante dalla iodinazione della guanetidina; la guanetidina, infatti, condivide con la NA gli stessi meccanismi di uptake e deposito e il medesimo processo di rilascio, ma a differenza di questa, la guanetidina non è metabolizzata dalle monoamino ossidasi o dalle COMT (catecol-o-metiltransferasi) e non ha interazioni con i recettori post sinaptici. In tal modo, si andrà a valutare lo stato del deposito delle catecolamine a livello delle fibre simpatiche presinaptiche presenti nel miocardio^(68,69). L'assorbimento della ^{123}I -MIBG nelle terminazioni nervose simpatiche è mediato dal trasportatore della noradrenalina e, dal momento che il composto non viene metabolizzato, la quantità di ritenzione cellulare della ^{123}I -MIBG diverse ore dopo la somministrazione è considerata un indice di integrità neuronale⁽⁷⁰⁾. E' stato dimostrato che nell'IC vi è un ridotto *uptake* di ^{123}I -MIBG a livello delle terminazioni nervose, legato alle modificazioni molecolari conseguenti alla cronica iperattività del sistema simpatico⁽⁷¹⁾; inoltre, vi è un aumento della captazione di tale sostanza in seguito alla somministrazione di una terapia efficace. La ridotta captazione di ^{123}I -MIBG è un fattore predittivo indipendente di prognosi sfavorevole a lungo termine⁽⁷²⁾ e predice l'eventualità di morte cardiaca improvvisa, aritmie pericolose per la vita e la progressione di patologie cardiache in scompenso.⁽⁷³⁻⁷⁵⁾

Prima di sottoporre il paziente a questo esame, è necessario somministrare per os due compresse di perclorato di potassio, sostanza che serve a ridurre l'accumulo di eventuale iodio libero in tiroide, e posizionare un'agocannula in una vena antecubitale del braccio. A questo punto può avere inizio l'esame, con l'iniezione endovenosa del

radionuclide e, successivamente, lo svolgimento di due acquisizioni, una a 30 minuti e l'altra a circa 4 ore dall'iniezione, ognuna di circa 5 minuti di durata. Per un'ottimale riuscita dell'esame, è necessario ridurre al minimo i movimenti del corpo durante l'esecuzione dello stesso.

Le principali controindicazioni allo svolgimento dell'esame consistono nella gravidanza, nell'allattamento (soprattutto per l'impossibilità di sospenderlo per un periodo sufficientemente lungo) e nella eventuale intolleranza o allergia allo Iodio.

L'uptake dell' ^{123}I -MIBG viene espresso con metodo semiquantitativo, calcolando il rapporto H/M (heart/mediastinum) dopo aver tracciato le regioni di interesse su cuore e mediastino e misurando il washout rate (WR) dell' ^{123}I -MIBG calcolato dalla comparazione delle immagini precoci e tardive (Figura 2).

3. I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO.

I disturbi respiratori del sonno (sleep disordered breathing, SDB) sono disordini caratterizzati da un'alterazione del pattern respiratorio durante il sonno (apnee/ipopnee) in grado non solo di peggiorare la prognosi di nei pazienti con IC conclamata, ma di indurre anche importanti alterazioni a livello cardiovascolare in pazienti senza pregressi fattori di rischio cardiovascolare, attraverso l'aumento dell'attività simpatica cardiaca. L'apnea notturna, definita come cessazione patologica del respiro >10 s che occorre durante le ore di sonno, viene classificata come sindrome delle apnee notturne se accompagnata da un corteo di sintomi e segni specifici, quali sonnolenza diurna, cefalea mattutina e russamento che inducono ad effettuare un approfondimento diagnostico mediante monitoraggio cardiorespiratorio, necessario per intraprendere il più opportuno protocollo terapeutico. L'apnea notturna è distinta in una forma ostruttiva caratterizzata dal collasso delle strutture aeree superiori, che ha una prevalenza del 3% circa nella

popolazione generale che arriva sino al 30% nello insufficienza cardiaca, e in una forma centrale, determinata, invece, da un'instabilità del centro del respiro che si ritrova in circa il 40-60% dei pazienti con insufficienza cardiaca. L'individuazione della presenza di apnee notturne in tali pazienti è di grande importanza per intraprendere modifiche dello stile di vita e percorsi terapeutici in grado di determinare un miglioramento della qualità di vita, nonché un rallentamento della progressione dell'insufficienza cardiaca congestizia⁽⁷⁶⁾

Il sonno normale è distinto in due fasi: il sonno REM (*rapid eye movements*) e il sonno non-REM (NREM). Durante il sonno del soggetto sano, vi sono processi omeostatici di regolazione cardiaca e vascolare che nei pazienti con ostruzione delle vie aeree sono interrotti. Il sonno NREM costituisce approssimativamente l'85% del tempo totale di sonno e si potrebbe definire come uno stato di quiescenza del sistema cardiovascolare. Si assiste, infatti, ad una riduzione dei processi metabolici, dell'attività del sistema nervoso simpatico, della frequenza e gittata cardiaca nonché delle resistenze periferiche^(77,78), mentre l'attività vagale subisce un incremento⁽⁷⁹⁾. Il sonno REM è caratterizzato da rapidi movimenti oculari che si manifestano ciclicamente. In questa fase vi è un aumento dell'attività elettrica cerebrale, associata ad un'intermittente e brusca variazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Tuttavia, poiché il sonno REM costituisce solo il 15% del tempo totale di sonno, la media della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca risultano al di sotto dei livelli registrati nel paziente sveglio. Durante il sonno la regolazione del respiro ad opera del centro bulbare risponde sia a variazioni di pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2), il cui aumento ne stimola l'attivazione, mentre una riduzione lo inibisce, che alla stimolazione dei recettori vagali polmonari che vengono attivati dalla congestione del microcircolo provocando un'iperventilazione riflessa. Tali meccanismi contribuiscono, oltre alla muscolatura faringea, al mantenimento della pervietà delle alte vie aeree. Se il tono

muscolare di base del paziente è ridotto, avverrà un parziale collassamento delle strutture coinvolte, con aumento della pressione negativa interna causa di ulteriore collassamento. Tale fenomeno avviene in misura maggiore durante la fase REM del sonno, associata ad una fisiologica atonia muscolare.

La sindrome da apnea/ipopnea ostruttiva del sonno (*obstructive sleep apnea/hipopnea syndrome*, OSAHS) può essere definita come la presenza di un'eccessiva sonnolenza diurna inspiegata e di almeno 5 eventi di ostruzione (apnea/ipopnea) per ora di sonno⁽⁸⁰⁾. La presenza di anomalie del respiro durante il sonno in assenza di sintomatologia non configura l'OSAHS. Le apnee sono definite come delle pause del respiro che durano ≥ 10 secondi e le ipopnee come delle riduzioni di più del 50% del flusso respiratorio di durata ≥ 10 secondi accompagnate da una riduzione della saturazione di $O_2 \geq 4$ punti (Figura 3).

Le apnee ostruttive e le ipopnee sono causate dal collasso della via respiratoria in inspirazione durante il sonno. Ciò avviene perché il tono dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori, come per tutti i muscoli striati, è ridotto durante il sonno. Nei pazienti con OSAHS i muscoli dilatatori delle vie respiratorie non riescono più ad opporsi alla pressione negativa all'interno delle vie aeree generata in inspirazione e ciò causa il collasso. Questi pazienti in genere hanno vie aeree già ristrette durante la veglia ma in questo stato il tono dei muscoli dilatatori è sufficiente a mantenerle pervie. Il collasso o comunque la riduzione della pervietà delle vie aeree causa il russamento. Le apnee e le ipopnee terminano quando il soggetto si sveglia brevemente. Molto spesso questo risveglio è tanto sfumato da non essere valutabile neanche ad un elettroencefalogramma. Tuttavia esso può essere valutato attraverso un aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e da un aumento del tono simpatico. Questi risvegli sono molto importanti perché, determinando il recupero del tono dei muscoli dilatatori delle vie aeree, permettono al soggetto di respirare però allo stesso tempo essi sono responsabili

di importanti alterazioni cardiovascolari. Le ripetute apnee e il corrispettivo sforzo respiratorio per vincere la chiusura delle vie aeree generano una eccessiva pressione negativa intratoracica che tende ad incrementare la pressione trasmurale del ventricolo sinistro. La conseguenza più importante è l'incremento del post carico⁽⁸¹⁾. Ad aggravare l'emodinamica del paziente con OSA concorre anche l'aumento del ritorno venoso che conduce ad una distensione del ventricolo destro. Questo determina uno shift del setto interventricolare verso sinistra e quindi una difficoltà nel riempimento ventricolare sinistro con conseguente riduzione del precarico. L'aumento del postcarico associato con la riduzione del precarico conducono ad una riduzione della gittata cardiaca⁽⁸²⁾. Per quanto riguarda gli effetti sulla pressione arteriosa, si ha una vasocostrizione che causa un aumento della pressione che, alla fine dell'evento apnoico può raggiungere anche valori di 240/130 mmHg⁽⁸³⁾.

Nei pazienti affetti da OSAHS si è dimostrata una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca ed un aumento della variabilità della pressione arteriosa⁽⁸⁴⁾. Dato che gli eventi apnoici possono verificarsi anche per centinaia di volte durante il sonno, i repentini aumenti della pressione arteriosa e della pressione trasmurale del ventricolo sinistro possono effettivamente concorrere a lungo termine al rimodellamento e perciò alla disfunzione ventricolare sinistra⁽⁸⁵⁾.

Fattori predisponenti all'OSAHS sono l'obesità, per una compressione ab estrinseco dovuta al tessuto adiposo peri faringeo, accorciamento della mandibola o della mascella, ipotiroidismo ed acromegalia. Come si può notare sono tutte condizioni che determinano una riduzione del calibro delle vie aeree superiori. Questa sindrome colpisce circa l'1-4% degli uomini di mezza età e lo 0,5-2% di tutte le donne⁽⁸⁶⁾. I pazienti affetti da OSAHS mostrano sonnolenza diurna, compromissione della vigilanza, disturbi del sonno ed ipertensione.

Per la diagnosi di questa condizione si può ricorrere in primo luogo ad uno score, l'Epworth sleepiness score (Tabella 3), che tuttavia non rappresenta un metodo molto oggettivo. Per tale ragione, la diagnosi definitiva necessita del ricorso all'esame polisonnografico.

Le apnee centrali del sonno (central sleep apneas, CSA) sono pause respiratorie del sonno causate dalla mancanza dello sforzo respiratorio (Figura4). Esse sono un reperto occasionale nei soggetti sani in concomitanza con l'inizio del sonno e nel sonno REM. Le CSA ricorrenti si riscontrano soprattutto nei pazienti con malattie neurologiche, soprattutto ictus, e nei pazienti con IC. I pazienti possono presentare insonnia e sonnolenza diurna. L'apnea notturna centrale è in genere associata a respiro periodico di Cheyne-Stokes il quale riconosce spesso nell' IC il fattore iniziale che mediante diversi meccanismi (come l'elevata chemosensibilità e il prolungato tempo di circolo) determina l'insorgere della stessa *sleep apnea* con il risultato che le desaturazioni apnea-relatede e l'iperattività simpatica tendono a peggiorare la prognosi dell'insufficienza cardiaca^(87,88). Nel paziente scompensato, l'instaurarsi dell'apnea notturna centrale avviene per una redistribuzione del volume circolante dagli arti inferiori al piccolo circolo che inizia quando il paziente assume la posizione supina.

La stimolazione dei recettori vagali polmonari provoca un'iperventilazione che a sua volta è causa della riduzione della PaCO₂. Quando il valore di PaCO₂ scende al di sotto della soglia apnoica cessa la stimolazione del centro bulbare e il respiro si interrompe. Il valore di soglia apnoica di CO₂ è mediamente intorno a 35 mmHg. All'interruzione del respiro segue l' aumento della PaCO₂, una riduzione della PaO₂ e l'attività respiratoria riprende. I soggetti che iperventilano raggiungono più facilmente la soglia apnoica.

Nei pazienti affetti da IC cronico, il prolungato tempo di circolo legato alla riduzione della gittata cardiaca conduce ad un ritardo nel feedback tra chemocettori e centri

bulbari che comporta un'iperventilazione più duratura e quindi una maggiore instabilità respiratoria.

I principali fattori di rischio per CSA sono il sesso maschile, l'ipocapnia, la fibrillazione atriale e l'età avanzata. Raramente si osserva la CSA nelle donne⁽⁸⁹⁾. A differenza dei pazienti affetti da OSAHS, solo una minoranza dei pazienti affetti da CSA presenta russamento ed eccessiva sonnolenza diurna⁽⁹⁰⁾. Ciò si può spiegare col fatto che nelle apnee notturne centrali il micro-risveglio elettroencefalografico spesso manca perché la ripresa dell'attività respiratoria avviene soprattutto per una modificazione dei gas ematici.

Anche nella CSA si ha un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico⁽⁹¹⁾.

La diagnosi è effettuata attraverso la polisonnografia o attraverso il monitoraggio della pressione esofagea e l'elettromiografia dei muscoli respiratori.

I SDB affliggono la maggior parte dei pazienti con IC sistolico. Quando presenti, le OSA e le CSA, costituiscono un fattore prognostico negativo indipendente. Il meccanismo patogenetico attraverso cui le apnee si rendono responsabili della progressione dell'IC è l'iperattivazione simpatica⁽⁹²⁾. Essa è dovuta a diversi fattori quali la riduzione della PO₂ e all'aumento della PCO₂, la cessazione degli input simpato-inibitori provenienti dagli stretch receptors polmonari ed ai frequenti risvegli che consentono la cessazione delle apnee e che vanno ad aumentare il tono simpatico. Tale iperattivazione simpatica persiste anche nello stato di veglia. Tutto questo va a sommarsi al già aumentato tono simpatico dei pazienti con IC. Queste alterazioni valgono sia per i pazienti con apnee ostruttive che centrali⁽⁹³⁾.

L'iperattivazione adrenergica è un meccanismo patogenetico che determina la progressione del danno nei pazienti affetti da IC. Diversi studi hanno dimostrato che pazienti affetti da IC e da SDB hanno una prognosi peggiore in ragione dell'ulteriore aumento dell'attività adrenergica in tali pazienti⁽⁹⁴⁾. Inoltre, alcuni studi hanno

dimostrato che i pazienti con SDB severi hanno un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti di controllo e che tale rischio si riduce in pazienti trattati con CPAP⁽⁹⁵⁾. Gli effetti della CPAP sono paragonabili all'effetto del betablocco nei pazienti affetti da IC, ma sono ottenibili non farmacologicamente riducendo la domanda di ossigeno e in questo modo attenuando la scarica simpatica centrale. Il trattamento delle apnee ed ipopnee del sonno prevede innanzitutto di correggere le condizioni predisponenti come l'obesità, riducendo l'apporto calorico, l'astinenza dall'alcool e un attento uso dei sedativi, fattori che contribuiscono al collasso delle vie aeree durante il sonno. Nel paziente scompensato va ottimizzata la terapia. Infatti i β bloccanti sono utili per ridurre l'iperattivazione adrenergica, come già detto, meccanismo patogenetico presente sia nell' IC che nei SDB. I diuretici vanno invece utilizzati con cautela dato che possono causare alcalosi metabolica ed avvicinare la PCO₂ al valore di soglia apnoica inducendo così apnee centrali. L'ossigenoterapia somministrata durante le ore notturne corregge nel breve periodo l'ipossiemia tipica delle apnee, riduce il numero delle crisi e abbassa i livelli di noradrenalina circolante. Nel trattamento prolungato, però, l'ossigenoterapia non sembra incidere positivamente né sulla funzione contrattile del ventricolo sinistro né sulla qualità di vita. L'ossigeno, infatti, somministrato durante la notte elimina le desaturazioni ossiemoglobiniche, ma non incide sugli aspetti principali del meccanismo che sostiene le apnee⁽⁹⁶⁾.

Il cardine del trattamento è rappresentato dalla CPAP (continuous positive airway pressure) che agisce mantenendo pervie le vie aeree durante il sonno. Essa inoltre determina un aumento della pressione intratoracica e riduce il post carico, aumentando così la FE e riducendo l'attività nervoso-simpatica⁽⁹⁷⁾.

In base al documento AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) sui SDB, il trattamento con CPAP è indicato in caso di indice apnea-ipopnea (AHI) ≥ 20 o indice di disturbi respiratori (RDI) ≥ 30 in prevenzione cardiovascolare primaria; il riferimento

per l'indicazione a CPAP è 5-19 per l'AHI e 5-29 per RDI nei pazienti in prevenzione secondaria⁽⁹⁸⁾. Tuttavia, in pazienti con IC e CSA, come documentato dallo studio CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure)⁽⁹⁹⁾ la CPAP, pur riducendo significativamente l'AHI, livelli di noradrenalina e migliorando significativamente la SpO2 media, la FE e la capacità di esercizio, non si è dimostrata in grado di indurre beneficio significativo significativa in termini di numero di ospedalizzazioni, qualità di vita e sopravvivenza in assenza di trapianto cardiaco, rendendo ancora più complessa la gestione del problema.

4. DISTURBI DEL SONNO E INNERVAZIONE NEUROADRENERGICA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA: SCOPO DELLO STUDIO

Gli SDB sono comuni nei pazienti affetti da IC^(100,101) sia in forma di OSA che di CSA ed hanno effetto sia sulla progressione che sulla prognosi dello insufficienza cardiaca^(102,103). Gli effetti avversi dei SDB nell'IC sono principalmente mediati dall'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e comportano un aumento del tasso di mortalità^(104,105). In pazienti con OSA la coesistenza di apnee ricorrenti, ipossia ed eccitazione è accompagnata da un aumento dell'attività adrenergica che persiste anche durante il giorno⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Similmente, nei pazienti con IC e CSA, un ulteriore aumento, durante il riposo, del tono simpatico è stato dimostrato durante gli episodi di apnea^(109,110) connesso alla modulazione adrenergica dei chemorecettori e all'alterata ventilazione⁽¹¹¹⁾. Nei pazienti con IC e SDB sono stati dimostrati aumentati livelli di catecolamine nelle urine e nel sangue, aumento di stimolazione neuro-adrenergica cardiaca⁽¹¹²⁾ e del tono simpatico muscolare^(104,110). E' stato, inoltre, riportato che la terapia ventilatoria riduce l'attività del sistema nervoso simpatico^(113,114). Tuttavia, pochi

dati sono disponibili sulla relazione tra SDB e l'innervazione simpatica cardiaca, valutata a livello miocardico nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Pertanto, scopo di questo studio è studiare l'impatto prognostico dell'associazione tra SDB e innervazione simpatica cardiaca, valutata mediante ^{123}I -metaiodiobenzilguanidina (^{123}I -MIBG), in pazienti affetti da IC.

5. MATERIALI E METODI

5.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Novantaquattro pazienti consecutivi (93% maschi; età media 66.1 ± 9.8 anni) con IC sistolica moderata o severa ($\text{FE } 32 \pm 7\%$) afferenti all' Unità di Scompenso Cardiaco all'Università Federico II di Napoli sono stati inclusi nella presente analisi. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi di IC sistolica ($\text{FE} \leq 45\%$) valutata con ecocardiogramma transtoracico in almeno due determinazioni consecutive, IC stabile da almeno 6 mesi (NYHA I-III), assenza di sindrome coronarica acuta o scompenso cardiaco acuto nei 6 mesi precedenti l'inclusione nello studio, tolleranza al monitoraggio cardiorespiratorio notturno e possibilità di firmare un consenso informato.

5.2 PROCEDURE DELLO STUDIO

Il primo giorno sono stati raccolti i dati demografici e la storia clinica dei pazienti. In particolare, sono state registrate notizie sull'eziologia dello IC, fattori di rischio cardiovascolari, terapia in corso e sintomi dello IC. Nello stesso giorno sono stati eseguiti esame clinico completo, ecografia transtoracica ed è stata applicata l'apparecchiatura per il monitoraggio cardiorespiratorio notturno come di seguito riportato. Il giorno seguente i pazienti sono ritornati per rimuovere il dispositivo e sottoporsi alla scintigrafia miocardica MIBG.

▪ **Monitoraggio cardiorespiratorio notturno**

Il software Somté (Compumedics, Melbourne, Australia) è stato utilizzato per registrare i patterns di respiro notturno ed identificare la presenza di SDB. Sono stati applicati elettrodi di superficie per ottenere una registrazione elettrocardiografica continua. Il flusso d'aria è stato monitorato con un termistore posizionato al naso e la saturazione arteriosa di O₂ è stata continuamente monitorata da un pulsossimetro. I movimenti del torace e dell'addome sono stati registrati con metodo pletismografico. Il tempo di registrazione è stato programmato al computer, iniziando dall'abituale ora di addormentamento dei pazienti. Al paziente è stato dato un diario del sonno dove registrare le effettive ore di sonno e gli eventuali risvegli. È stata richiesta una registrazione di almeno 7 ore per analizzare la presenza di SDB. Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno è stato analizzato ed interpretato da un medico specializzato in SDB. In accordo con le indicazioni dell'American Academy of Sleep Medicine Criteria⁽¹⁰⁰⁾, l'apnea è stata definita come una completa cessazione del flusso d'aria per almeno 10 secondi, mentre l'ipopnea è stata definita come una riduzione del flusso d'aria dal naso maggiore del 50% della durata di 10 secondi o più ed associata ad una desaturazione di O₂ arterioso di almeno 4 punti. La presenza e la severità dei SDB sono stati definiti con la valutazione del Apnea/Hypopnea Index (AHI), definito come il numero di eventi respiratori per ora di sonno. Un valore di AHI < 5 consente di escludere disordini respiratori del sonno, mentre AHI compreso tra 5 e 15 identifica un disordine lieve, tra 16 e 30 un disordine di moderata intensità e AHI > 30 un disturbo severo. Sulla base dei valori di AHI i pazienti sono stati divisi in due gruppi: SDB (AHI ≥ 5) e non-SDB (AHI < 5). Inoltre, sulla base dei pattern di movimento toracici e addominali e sui pattern di desaturazione, gli eventi apnoici sono stati suddivisi in ostruttivi e centrali. La classificazione come OSA o CSA è stata determinata dalla presenza di più del 50% di eventi apnoici ostruttivi e centrali, rispettivamente.

▪ **Ecocardiografia transtoracica**

In tutti i pazienti è stata effettuata un'ecocardiografia transtoracica standard usando sistema di ultrasuoni VIVID E9 (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) dotato di seconda armonica e di sonda da 3,5 MHz. Tutte le misurazioni sono state eseguite in accordo alle raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per la quantificazione delle camere cardiache⁽¹¹⁶⁾. I diametri del ventricolo sinistro sono stati ottenuti in M-mode. La funzione ventricolare regionale e globale e la FE del ventricolo sinistro sono state calcolate dalla proiezione apicale quattro e due camere usando il metodo di Simpson.

▪ **Scintigrafia con ¹²³I-MIBG**

Dopo il blocco della ghiandola tiroide con 300 mg di perclorato è stata somministrata per via endovenosa un'attività di 111 MBq di ¹²³I-MIBG (Covidien, Mallinckrodt) per 1-2 minuti. È stata acquisita un'immagine planare dalla proiezione toracica anteriore (matrice 256 x 256) a 15 minuti (immagine iniziale) e 3 ore e 50 minuti (immagine tardiva) dopo la somministrazione del tracciante⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. Le immagini sono state ottenute con una camera a doppia testata (Skylight, Philips, Amsterdam, The Netherlands), equipaggiata con un collimatore a bassa energia, alta risoluzione, a foro parallelo, parallel-hole, collimatore ad alta risoluzione, con picco di energia a 159 keV e finestra di energia simmetrica al 20%. Due osservatori, in cieco rispetto allo stato dei pazienti, hanno analizzato gli studi ¹²³I-MIBG⁽¹¹⁷⁻¹²⁰⁾. La captazione del ¹²³I-MIBG è stata analizzata con metodo semiquantitativo, calcolando il rapporto cuore-mediastino (H/M) dopo aver tracciato le regioni di interesse (ROI) su cuore e mediastino. La ROI miocardica è stata elaborata manualmente e posta sopra il miocardio includente la cavità del ventricolo sinistro, facendo attenzione ad escludere il polmone ed il fegato- La ROI mediastinica, di forma quadrata e di dimensioni pari a 7 x 7 pixel, è stata posta in

corrispondenza della metà superiore del mediastino, usando come reperi l'apice del polmone, il margine cardiaco superiore ed i margini mediali dei polmoni. Questo approccio offre un indice altamente riproducibile dell'attività simpatica cardiaca. Il rapporto H/M è stato calcolato dalle immagini precoci e tardive dividendo il numero medio di pixel all'interno del miocardio per il numero medio di pixel della ROI mediastinica. La velocità del washout (WR) del ^{123}I -MIBG dal miocardio è stata derivata comparando l'attività nelle immagini precoci e tardive, fornendo un parametro che riflette la ritenzione di norepinefrina da parte dei neuroni simpatici. La riproducibilità dell'analisi ^{123}I -MIBG è stata recentemente riportata dal nostro laboratorio (intra-osservatore valore K: 0.90; inter-osservatore valore K: 0.83). La dose assorbita per unità di attività di ^{123}I -MIBG è stata di 0,018 mGy/MBq⁽¹¹⁷⁾.

▪ Follow-up

I pazienti sono stati seguiti prospetticamente. Il follow-up è stato condotto in accordo col programma locale per l' IC e si è concluso con l'ultima valutazione clinica o con la morte del paziente. Il follow-up è stato portato avanti fino a Novembre 2014. Gli endpoints dello studio erano la morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per peggioramento dell'IC. Gli endpoints sono stati stabili prima dell'inizio dello studio e verificati da due sperimentatori esperti nell'ambito dell'IC, all'oscuro dei risultati scintigrafici.

6. ANALISI STATISTICA

Le variabili numeriche sono state registrate ed analizzate come media \pm DS o intervallo di mediane ed interquartili quando non normalmente distribuite. Le variabili categoriche

sono state espresse come percentuale. Quando appropriati per la comparazione tra i gruppi sono stati utilizzati il t-test per campioni indipendenti o il test Mann-Whitney non parametrico. Le variabili categoriche sono state analizzate con il test del chi-quadro. La correlazione tra le variabili è stata valutata con analisi di regressione lineare. Potenziali predittori del risultato dello studio sono stati identificati con analisi di regressione lineare, ottenuti in differenti step per superare la collinearità tra le covariabili incluse nel modello. L'analisi di sopravvivenza è stata valutata attraverso le curve di Kaplan Meier e comparate con il test Log-Rank. Tutti i dati sono stati raccolti in un database Excel ed analizzati con SPSS 20.0. La significatività statistica è stata accettata per $p \leq 0.05$.

7. RISULTATI

Dei 94 pazienti, 72 (77%) hanno mostrato SDB e 22 (23%) no. La mediana AHI nell'intera popolazione era 14 ± 19 e 43 (46%) pazienti hanno mostrato un disturbo moderato-severo ($AHI > 15$). Tra i pazienti con SDB, 49 (68%) hanno mostrato prevalentemente OSA e 23 (32%) prevalentemente CSA. In 62 pazienti (66%) l'IC era di eziologia ischemica ed in 32 (34%) non-ischemica.

Dieci pazienti (11%) erano in classe NYHA I, 57 (60%) in classe NYHA II e 27 (29%) in classe NYHA III.

7.1 Captazione di ^{123}I -MIBG in pazienti SDB e non-SDB: associazione tra disturbi del sonno e impairment neuroadrenergico.

Non sono state osservate differenze tra i pazienti SDB e non-SDB per età, sesso, classe NYHA, eziologia dell'IC, fattori di rischio cardiovascolare, NT-proBNP e FE del ventricolo sinistro (Tabella 4). I pazienti SDB hanno mostrato un indice di massa corporea (BMI) maggiore rispetto ai pazienti senza SDB. Come da protocollo, i pazienti SDB hanno mostrato valori di AHI significativamente più alti rispetto ai pazienti non-

SDB ($p<0.001$). Non sono state trovate differenze per quanto riguarda la saturazione di ossigeno, la saturazione di ossigeno al nadir del sonno e numero di russamenti per ora (Tabella 4).

I pazienti SDB, rispetto ai pazienti non-SDB, hanno mostrato una significativa riduzione del rapporto H/M precoce (1.67 ± 0.22 vs 1.77 ± 0.13 ; $p=0.019$) e del rapporto H/M tardivo (1.50 ± 0.22 vs 1.61 ± 0.23 ; $p=0.038$) (Tabella4; Figura 5A-5B). Il WR non differiva tra i due gruppi (Tabella4). Non sono state trovate differenze significative tra i pazienti OSA ($n=49$, 53%) e CSA ($n=23$, 24%) per variabili cliniche e demografiche. L'AHI differiva in modo significativo tra i pazienti OSA e CSA (18 ± 11 vs 29 ± 15 ; $p=0.001$), mentre i rapporti H/M precoci e tardivi non differivano significativamente tra i due gruppi (H/M precoce 1.69 ± 0.24 vs 1.64 ± 0.19 , in OSA and CSA rispettivamente, $p=ns$; H/M tardivo 1.52 ± 0.24 vs 1.45 ± 0.19 , in OSA and CSA rispettivamente, $p=ns$).

Il rapporto H/M tardivo, il nadir di saturazione di ossigeno e il BMI erano i soli predittori indipendenti dell'AHI.. Similmente, l' AHI era il solo predittore significativo del rapporto H/M precoce, mentre predittori indipendenti del rapporto H/M tardivo erano AHI, nadir della saturazione di ossigeno e BMI.

7.2 Impatto prognostico dei disturbi del sonno e dell'impairment neuroadrenergico nell'IC.

I pazienti sono stati seguiti in media per 29 ± 18 mesi (range 6-43 mesi) e tutti hanno completato almeno 6 mesi di follow-up. Nell'intera popolazione, 4 (4,2%) sono deceduti per cause cardiovascolari, mentre 17 (18%) sono stati ospedalizzati per un peggioramento dell'IC. Analizzando la distribuzione del tasso di eventi e del tasso di sopravvivenza, i valori di AHI, la severità dei SDB e del rapporto H/M tardivo hanno mostrato il migliore potere di discriminazione nell'identificare una cattiva prognosi.

Dividendo i pazienti in due gruppi sopra e sotto la mediana di AHI ($AHI=14$), i pazienti con AHI sopra la mediana ($n=49$) hanno mostrato un tasso di eventi significativamente

più alto rispetto ai pazienti con AHI sotto la mediana (n=45) (35% vs 9%, rispettivamente; p=0.003). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato una prognosi significativamente peggiore nei pazienti con AHI sopra la mediana per l'outcome composito di morte cardiovascolare ed ospedalizzazione per IC (Log-Rank=<0.001; Figura 6A). Quando i pazienti sono stati divisi in due gruppi in accordo alla severità dei SDB, i pazienti con disturbo moderato-severo (AHI >15; n=43) hanno mostrato un tasso di eventi CV significativamente più alto rispetto ai pazienti con disturbi lievi o assenti (AHI ≤15; n=51) (35% vs 11.7%; p=0.007). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tasso di sopravvivenza 27 volte peggiore nei pazienti con disturbi moderato-severi per l'outcome composito della morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per IC (Log-Rank=0.001).

In aggiunta, il tasso di eventi CV dell'endpoint combinato differiva significativamente nei pazienti con rapporto H/M normale (≥ 1.60) (20) o anormale (< 1.60). I pazienti con rapporto H/M tardivo ≥ 1.60 (n=36) hanno mostrato un tasso di eventi significativamente più basso rispetto ai pazienti con rapporto H/M < 1.60 (n=58) (11% vs 29%; p=0.039). L'analisi di Kaplan-Meier mostra un tasso di sopravvivenza significativamente peggiore nei pazienti con innervazione simpatica cardiaca alterata (Log-Rank=0.042; Figura 6B).

Nell'analisi di regressione di Cox, nella quale numerose variabili, comorbidità, FE, parametri MIBG e AHI sono stati incluse, la classe NYHA era l'unico predittore indipendente di prognosi tra le variabili cliniche. Quando la FE è stata aggiunta al modello, non sono stati trovati effetti per questa variabile (OR 0.91-95%CI 0.80-1.03; p=0.061). Aggiungendo le variabili MIBG, H/M tardivo era l'unico predittore indipendente dell'outcome. Anche quando l'AHI veniva incluso nel modello, esso rimaneva l'unico predittore significativo (Tabella 5).

Riguardo eventi aritmici fatali è stata fatta un'analisi preliminare su 63 (67%) pazienti con defibrillatore impiantabile (ICD). Ventidue shock appropriati sono stati erogati in 6 pazienti (9.5%) durante il periodo di follow-up. Non sono state osservate differenze nell'analisi di Kaplan-Meier dividendo i pazienti in base alla presenza di SDB (Log-Rank=0.629) o al valore mediano di AHI (Log-Rank=0.381). Comunque, questa differenza diveniva strettamente significativa dividendo i pazienti secondo valori normali (≥ 1.60)⁽¹²¹⁾ o anormali (< 1.60) del H/M tardivo (Log-Rank=0.051), con più alto tasso di eventi nei pazienti con alterata innervazione simpatica cardiaca.

7.3 Impatto prognostico incrementale dei parametri SDB e ¹²³I-MIBG

Un'ulteriore analisi è stata effettuata al fine di analizzare l'effetto prognostico incrementale del rapporto H/M e SDB. L'aggiunta dei sottogruppi AHI per la mediana (< 14 vs ≥ 14) alla classificazione binaria H/M tardivo (< 1.60 vs ≥ 1.60) identificava quattro nuove classi di pazienti (1: H/M tardivo ≥ 1.60 e AHI < 14 ; 2: H/M tardivo ≥ 1.60 e AHI ≥ 14 ; 3: H/M tardivo < 1.60 e AHI < 14 ; 4: H/M tardivo < 1.60 e AHI ≥ 14). Non sono state trovate differenze significative all'analisi di ANOVA tra i gruppi in termini di età, genere, BMI, classe NYHA, eziologia dell'IC, fattori di rischio cardiovascolari. Significative differenze sono state trovate tra i gruppi per valori di FE (ANOVA $p=0.029$) legate ad una differenza all'analisi post hoc di Bonferroni tra i gruppi 1 e 3 ($p=0.05$). Differenze significative del verificarsi dell'endpoint sono state osservate tra i gruppi (5% vs 19% vs 12% vs 42%, rispettivamente; $p=0.005$). All'analisi di Kaplan-Meier l'integrazione di queste variabili ha determinato un'ulteriore stratificazione per l'endpoint combinato di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per IC (Log-Rank <0.001 ; Figura 7A). La prognosi peggiore è stata osservata per i pazienti con AHI sopra la mediana e rapporto H/M tardivo < 1.60 . Similmente, una differenza altamente significativa nella prognosi è stata trovata aggiungendo la stratificazione dei pazienti per severità dei SDB (disturbi lievi o assenti

vs moderato-severi) ai risultati binari del rapporto H/M (<1.60 vs. ≥ 1.60). Il tasso di eventi cardiovascolari era significativamente differente tra i nuovi quattro gruppi (1: H/M tardivo ≥ 1.60 e SDB assenti o di lieve entità; 2: H/M tardivo ≥ 1.60 e SDB di moderata o severa entità; 3: H/M tardivo <1.60 e SDB assenti o di lieve entità; 4: H/M tardivo <1.60 e SDB di moderata o severa entità- tasso di eventi: 5% vs 19% vs 12% vs 44%, rispettivamente; $p=0.008$). Differenze significative sono state trovate all'analisi di Kaplan- Meier (Log-Rank=0.001; Figura 7B), con la prognosi peggiore osservata nei pazienti con SDB moderato-severi e rapporto H/M tardivo <1.60 .

Per valutare i meriti relativi delle variabili cliniche, FE, parametri MIBG e SDB per predire un outcome a lungo termine è stato calcolato lo score globale χ^2 e comparato con quattro differenti modelli hazard. Il modello 1 include variabili cliniche (età, sesso, BMI, classe NYHA) e comorbidità (diabete e disfunzione renale) ed è stato inserito nel modello 2 che include anche FE. Non sono state trovate differenze tra il χ^2 globale di questi due modelli ($p=ns$). Similmente non sono state trovate differenze tra il χ^2 globale del modello 2 e del modello 3, in cui il modello 2 è stato incluso e che additionally includeva le variabili MIBG ($p=ns$). L'aggiunta del AHI nel modello 4 ha mostrato un incremento del valore prognostico sulla combinazione delle variabili cliniche, FE e parametri MIBG ($p=0.002$) (Figura 8A). Risultati simili sono stati ottenuti includendo la severità SDB (AHI >15) nel modello 4 invece di AHI ($p=0.024$) (Figura 8B).

8. DISCUSSIONE

I risultati del presente studio dimostrano che i SDB hanno una elevata prevalenza (77%) in pazienti con IC cronica e con maggiore compromissione dell'innervazione cardiaca simpatica. I parametri SDB e innervazione cardiaca simpatica predicono in modo incrementale l'endpoint composito di morte per cause cardiovascolari ed

ospedalizzazione per IC, identificando un sottogruppo di pazienti con rapporto H/M anormale e SDB di grado moderato-severo che mostrano la prognosi peggiore.

Nel presente studio valori significativamente più bassi del rapporto H/M precoce e tardivo, indicando l'alterata innervazione cardiaca simpatica dovuta al cronico incremento del drive simpatico, sono stati osservati in pazienti con IC e SDB, rispetto ai pazienti senza SDB, nonostante una FE del ventricolo sinistro ed una classe di IC comparabile (Figura 9). In particolare, i parametri della scintigrafia con ¹²³I-MIBG si sono dimostrati i soli predittori indipendenti di SDB e, inversamente, AHI è stato il migliore descrittore dello stato dell'innervazione cardiaca adrenergica.

Quindi, questi dati indicano un contributo indipendente dei SDB per la stimolazione simpatica nei pazienti con IC, portando ad una maggiore desensitizzazione dei recettori beta-adrenergici e, perciò, ridotto rapporto H/M misurato a livello cardiaco.

Nel nostro studio, i rapporti H/M precoce e tardivo non differivano tra i pazienti con OSA rispetto ai pazienti con CSA. Questo risultato può apparire non coerente con i precedenti studi che hanno indagato l'impatto dei SDB in pazienti con IC sull'attivazione simpatica usando differenti approcci. Infatti, Solin et al⁽¹⁰⁴⁾, hanno riportato che i livelli di norepinefrina urinaria notturna erano significativamente aumentati in 90 pazienti con IC rispetto a soggetti sani ed ai pazienti con OSA non affetti da IC. Tra i pazienti con IC, quelli con CSA dimostravano livelli di norepinefrina più elevati rispetto ai pazienti con IC senza SDB o con IC e OSA. Comunque, pazienti con CSA avevano una FE del ventricolo sinistro significativamente ridotta ed uno stato emodinamico significativamente più compromesso dei pazienti con IC e OSA. Similmente, in uno studio di 55 pazienti con IC sistolica severa, Mansfield et al⁽¹¹²⁾, riportavano che l'aumento di norepinefrina totale e cardiaca era maggiore nei pazienti con CSA rispetto ai pazienti con OSA o senza SDB, ma anche in questo studio queste differenze sono state attribuite alla maggiore alterazione dello stato emodinamico dei

pazienti con CSA rispetto a quelli con OSA. In aggiunta, i livelli di catecolamine non rispecchiano rigorosamente l'innervazione cardiaca come raffigurato dalle immagini di innervazione⁽¹¹⁸⁾ e solo pochi studi hanno usato le immagini MIBG per stabilire l'impatto dei SDB sull'innervazione cardiaca nei pazienti con IC. Nanjo et al.⁽¹²²⁾ hanno riportato in uno studio di 53 pazienti con cardiomiopatia dilatativa cronica stabile, che il rapporto H/M tardivo era significativamente più basso nei pazienti con IC con SDB rispetto ai pazienti senza SDB. Comunque, in questo studio non è stato eseguito nessun monitoraggio cardiorespiratorio o polisonnografia completa e la presenza di SDB è stata valutata usando un pulsossimetro per 24 h. In uno studio di 59 pazienti con IC, Tamura et al.⁽¹²³⁾ hanno riscontrato che il rapporto H/M tardivo era significativamente più basso ed il WR significativamente più alto in pazienti con IC e CSA rispetto ai pazienti con IC e OSA. Comunque livelli di BNP significativamente aumentati in pazienti con CSA indicavano che lo stato emodinamico era molto compromesso nei pazienti con tali apnee, spiegando potenzialmente le loro osservazioni. Quindi, per le nostre conoscenze, questo è il primo studio che ha comparato lo stato di innervazione simpatica cardiaca con IC e OSA o CSA, con un simile grado di alterazione della funzionalità e dell'emodinamica del ventricolo sinistro.

8.1 Impatto prognostico dei SDB in relazione ai risultati dello studio con ¹²³I-MIBG.

I pazienti con AHI sopra la mediana mostravano un incremento significativo dell'incidenza dell'endpoint combinato di morte cardiaca o re-ospedalizzazione per il peggioramento dell' IC rispetto ai pazienti con AHI sotto la mediana. In aggiunta, dividendo i pazienti in accordo alla severità dei SDB, è stata trovata una incidenza significativamente più alta dell'endpoint combinato nei pazienti con disturbi moderato-severi rispetto ai pazienti con disturbi lievi o assenti, usando una soglia AHI>15 per identificare i pazienti con SDB moderata-severa, come precedentemente suggerito. I

nostri risultati appaiono coerenti con quelli riportati da Wang et al⁽¹²⁴⁾. in 164 pazienti con IC divisi in pazienti senza SDB o con OSA lieve, identificati da un $AHI \leq 15$, e pazienti con OSA severa non trattata identificata da un $AHI > 15$. In tale studio, che escludeva pazienti con CSA, la presenza di OSA si è dimostrata predittore indipendente di mortalità. Similmente, Damy et al⁽¹²⁵⁾ hanno trovato che la severità del SDB era associata con l'occorrenza di un endpoint combinato di morte/trapianto cardiaco e impianto di un device ventricolare con un significativo aumento di mortalità per $AHI > 5$ e simile scadente prognosi per AHI tra 5 e 20 e $AHI > 20$. Comunque nessun parametro di innervazione simpatica cardiaca è stato riportato in questi studi. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che i pazienti con IC affetti anche da SDB sviluppano una più alterata innervazione simpatica cardiaca, come risultato di un cronico aumento del drive simpatico, correlato ad una prognosi peggiore. Coerentemente con il nostro studio, Lanfranchi et al⁽¹²⁶⁾. hanno riportato che la presenza di una respirazione alterata durante il sonno era associata ad un aumento del tasso di mortalità in 62 pazienti con IC sistolica e che un $AHI \geq 30$ era un predittore di prognosi indipendente. Anche Bakker et al⁽¹²⁷⁾. hanno riportato, ad un follow-up di 10 anni di 53 pazienti, una riduzione significativa della sopravvivenza in pazienti con CSA rispetto a quelli con OSA o quelli senza SDB. Comunque, in questi studi, in contrasto con l'analisi corrente, i SDB sono stati analizzati come un singolo parametro e non integrati in un modello che prende in considerazione altri parametri prognostici, includendo i risultati della scintigrafia con ^{123}I -MIBG, per valutare il loro valore prognostico incrementale. Infatti, l'ADMIRE-HF trial⁽¹²¹⁾ ha riportato che un valore del rapporto H/M tardivo < 1.60 identifica pazienti ad aumentato rischio di morte cardiaca, eventi aritmici, progressione dell' IC e tutte le cause di mortalità con valore prognostico incrementale ai livelli di BNP e FE del ventricolo sinistro. Coerentemente con quello studio, i nostri risultati dimostrano un aumentato rischio di morte cardiovascolare ed ospedalizzazione per IC in pazienti con

IC con rapporto H/M tardivo <1.60 rispetto ai pazienti con rapporto H/M tardivo ≥ 1.60 . L'inclusione nel modello di entrambi, AHI e rapporto H/M tardivo, stratificava ulteriormente l'outcome clinico. Infatti, quando la mediana di AHI è stata combinata con il rapporto H/M tardivo, sono stati identificati quattro gruppi di pazienti con differenze significative del tasso di eventi cardiovascolari, con tasso di eventi più alto osservato in pazienti con rapporto H/M tardivo <1.60 e AHI sopra il valore di mediana (Figura 8A). Similmente, aggiungendo la severità dei SDB al rapporto H/M tardivo, sono state trovate significative differenze di tassi di eventi cardiovascolari e di sopravvivenza tra i gruppi delle nuove quattro classi di pazienti con il peggior tasso di eventi cardiovascolari in soggetti con rapporto H/M tardivo <1.60 e SDB di grado moderato-severo (Figura 8B). In aggiunta, comparando differenti χ^2 di modelli hazard, l'aggiunta dell' AHI o della severità dei SDB alla combinazione delle variabili cliniche, FE e parametri MIBG ha mostrato un aumento del valore prognostico in relazione all'outcome a lungo termine.

8.2 Limitazioni

Nel presente studio non sono stati valutati gli effetti dei trattamenti per i SDB sull'innervazione simpatica cardiaca. Questo impedisce di verificare se i cambiamenti dello stato di innervazione siano associati con l'outcome clinico e se possano rappresentare un significativo endpoint prognostico surrogato in pazienti con IC. Recentemente è stato osservato un miglioramento dei parametri adrenergici dopo terapia ventilatoria. In particolare, Koyama et al ⁽¹²⁸⁾ hanno osservato in 26 pazienti con IC con prevalente CSA un miglioramento nei parametri MIBG dopo 6 mesi di terapia ventilatoria insieme ad un miglioramento della FE e livelli BNP. Ulteriori dati da parte di Toyama et al ⁽¹²⁹⁾ hanno descritto che la terapia con ossigeno durante la notte era associata con migliore capacità di esercizio, funzione cardiaca, e l'attività nervosa simpatica nei pazienti con IC, considerando, tuttavia, solo i pazienti con CSA. Infatti, un recente studio ha

riportato che il trattamento con C-PAP è associato ad un significativo miglioramento della ritenzione pre-sinaptica di catecolamine, indicando il miglioramento dello stato di innervazione cardiaco, in pazienti con IC e OSA. Comunque, non sono stati riportati dati prognostici. Complessivamente, questi risultati creano le ipotesi da testare che i cambiamenti dell'innervazione cardiaca indotti dalla terapia possano rappresentare un marker a breve termine del conseguente outcome clinico in pazienti affetti da IC con SDB.

Come limitazione aggiuntiva, i risultati del seguente studio indicano che l'impatto del SDB e l'innervazione simpatica è molto più rilevante in termini di ospedalizzazione per IC piuttosto che per morte cardiovascolare connesso ad un limitato numero di morti osservate. In aggiunta il basso numero di eventi fatali impedisce di esplorare l'ipotesi che la MIBG potrebbe fornire la stratificazione del rischio per la morte improvvisa in pazienti con IC e SDB o se le informazioni prognostiche ottenute con la MIBG nei pazienti con IC possano influenzare la scelta di un impianto di ICD tramite le correnti linee guida. Una più ampia popolazione ha ovviamente bisogno di confermare appositamente il ruolo della MIBG per predire la morte e gli eventi aritmici in questa popolazione di pazienti, come riportato nel trial ADMIRE e per testare l'ipotesi che la MIBG possa essere dirimente per la decisione di impiantare un ICD nei pazienti con IC e SDB che hanno criteri borderline per l'impianto in accordo con le correnti linee guida. Comunque, questo studio è il primo che indaga l'associazione tra SDB, innervazione cardiaca e prognosi, riportando la più ampia popolazione di pazienti con SDB sottoposti ad una indagine ^{123}I -MIBG.

Gli studi SPECT potrebbero essere da preferirsi per identificare aree di ridotto uptake nei pazienti con patologia cardiaca. Comunque, l'uso della SPECT potrebbe aumentare le dosi di iniezioni e la durata dello studio senza un beneficio provato⁽¹³⁰⁾. In aggiunta, nel presente studio, abbiamo usato immagini planari in accordo con il protocollo del

trial ADMIRE-HF⁽¹²¹⁾ che rappresenta il più ampio studio multicentrico sul ruolo prognostico della MIBG nei pazienti con IC. Infine, nel presente studio abbiamo usato un monitoraggio cardiorespiratorio per valutare la presenza di SDB. Tuttavia, l'uso della polisonnografia, anche se costoso, difficile da eseguire e non validato in questa popolazione, potrebbe garantire una più completa valutazione.

9. CONCLUSIONI

Pazienti con IC sistolica e SDB mostrano una significativa compromissione dell'innervazione cardiaca adrenergica e una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con IC senza SDB. Ulteriori studi saranno necessari per valutare se la terapia dei SDB, attraverso la regressione delle alterazioni dell'innervazione cardiaca adrenergica, migliori la prognosi in pazienti scompensati con SDB.

10. BIBLIOGRAFIA

- ⁽¹⁾ Bulletin of the World Health Organization (WHO). 1996 ; 74(1) : 110-111
- ⁽²⁾ Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93: 1137 – 1146.
- ⁽³⁾ Bleumink GS et al. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614-9.
- ⁽⁴⁾ Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1308 – 1339.
- ⁽⁵⁾ Brown & Co. The Criteria Committee of the New York Heart Association, Diseases of the Heart and Great Vessels, Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston. 1994; 253-256.
- ⁽⁶⁾ Griffin B, Topol E. Heart Failure and Systolic Dysfunction in Heart Diseases. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- ⁽⁷⁾ Klabunde, Richard E. "Cardiovascular Physiology Concepts". Lippincott Williams & Wilkins. 2011; p. 74.
- ⁽⁸⁾ McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 228 – 238.
- ⁽⁹⁾ Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*. 2011; 378 : 704–712.
- ⁽¹⁰⁾ Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997; 90 : 335–339.
- ⁽¹¹⁾ Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006;11: 95 – 107.
- ⁽¹²⁾ Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379
- ⁽¹³⁾ Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999–1005.
- ⁽¹⁴⁾ Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56:327–333.
- ⁽¹⁵⁾ Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2000;6:194–200.
- ⁽¹⁶⁾ Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350: 1349 – 1353.

- (17) Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111:274–279.
- (18) Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97: 959– 963.
- (19) Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729–734.
- (20) Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* 2005;11: S15 – S20.
- (21) Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, et al. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38:101–113.
- (22) Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1978 – 1984.
- (23) Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7: 537 – 541.
- (24) Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824–839.
- (25) Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, et al. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:619 – 628.
- (26) Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
- (27) Masson S, Latini R, Anand IS, et al, for the Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997-1003.
- (28) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- (29) Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:1–46.
- (30) Schwitler J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32:799–809.

- (31) Trimarco B., Perrone-Filardi P., Basso C., et al. *M. Cardiologia*. Idelson Gnocchi.2013; 6:269-272
- (32) Gimelli A, Perrone-Filardi P, Gargiulo P, Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur heart J*.2014;4-6
- (33) John J.V, Stamatis Adamopoulos , Stefan D. Anker , et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1787–1847
- (34) Hunt SA et al. Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009; 119:391
- (35) McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity- mortality trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:795–801.
- (36) McMurray J.V. et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.2012; 1812
- (37) Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*.2000;355:1575-81.
- (38) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293 – 302.
- (39) Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414 – 1421.
- (40) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9 – 13.
- (41) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353:2001 – 2007.
- (42) Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group *JAMA*. 2000;283:1295 – 1302.
- (43) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344: 1651 – 1658.

- (44) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194 – 2199.
- (45) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*. 2006; 27:2099 – 2140.
- (46) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1576 – 1583.
- (47) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748 – 754.
- (48) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297–1302.
- (49) Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A, et al. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:26–30.
- (50) Netter, Tavola 227, Innervazione cardiaca, Edizione 2009
- (51) Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. Cardiac innervation and sudden cardiac death, *Circ Res*. 2015; 116(12): 2005-19
- (52) Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1747-62.
- (53) Lympelopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenal adrenoceptors in heart failure: Fine tuning cardiac stimulation. *Trends Mol Med*. 2007;13:503-11.
- (54) Perrone-Filardi P, Rengo G, Femminella GD, et al. Targeting the β -adrenergic receptor system through G-protein-coupled receptor kinase 2: a new paradigm for therapy and prognostic evaluation in heart failure: from bench to bedside. *Circ Heart Fail*. 2012;5:385-91.
- (55) Rengo G, Lympelopoulos A, Leosco D, et al. GRK2 as a novel gene therapy target in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(5):785-92.
- (56) Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, et al. Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:1752-8.
- (57) Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):385-94.

- (58) P.J. Podrid, T. Fuchs, R. Candinas; Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 1990;82: 1103–1113
- (59) M. Paul, M. Schafers, P. Kies, et al. Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the followup of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33: 866–870
- (60) M. Ungerer, F. Hartmann, M. Karoglan, et al. Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation*. 1998;97:174–180
- (61) J. Backs, A. Haunstetter, S.H. Gerber, et al. The neuronal norepinephrine transporter in experimental heart failure: evidence for a posttranscriptional downregulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:461–472
- (62) Francis GS, McDonald KM, Cohn JN, et al. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation*. 1993; 87: IV90-IV96.
- (63) Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992; 85: 790-804.
- (64) Olsson G, Rehnqvist N. Ventricular arrhythmias during the first year after acute myocardial infarction: influence of long-term treatment with metoprolol. *Circulation*. 1984; 69: 1129-34.
- (65) Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure: reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation*. 1994; 90: 1774-80.
- (66) K. Mardon, O. Montagne, N. Elbaz, et al. Uptake-1 carrier downregulates in parallel with the beta-adrenergic receptor desensitization in rat hearts chronically exposed to high levels of circulating norepinephrine: implications for cardiac neuroimaging in human cardiomyopathies; *J Nucl Med*. 2003;44: 1459–1466
- (67) M.R. Bristow, R. Ginsburg, W. Minobe, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307: 205–211
- (68) Schwaiger, M., Sisson, J. C. & Wieland, D, et al. Noninvasive evaluation of the sympathetic nervous system of the heart by nuclear imaging procedures. NIDA research monograph. 1994;138: 87–109.
- (69) Perrone-Filardi, P., Paolillo S., Dellegrottaglie S. et al. Assessment of cardiac sympathetic activity by MIBG imaging in patients with heart failure: a clinical appraisal. *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97:1828–33.
- (70) J.C. Sisson, D.M. Wielan et al. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. *Am J Physiol Imaging*. 1986;1:96–103
- (71) P. Merlet, C. Benvenuti, D. Moyse, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1999;40: 917–923
- (72) T. Wakabayashi, T. Nakata, A. Hashimoto, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;41: 1757–1767

- (73) P. Merlet, H. Valette, J.L. Dubois-Rande, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 1992;33: 471–477
- (74) Jacobson A, Senior R, Cerqueira M.D. et al. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology* .2010;55: 2212–21.
- (75) Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al. 123I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131-40.
- (76) Monda C, Scala O, Paolillo S, et al. Rassegna Apnee notturne e scompenso cardiaco: fisiopatologia, diagnosi e terapia *G Ital Cardiol.* 2010; 11: 815-822.
- (77) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993; 328: 303-7.
- (78) Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967; 22: 867-73.
- (79) Van de Borne P, Nguyen H, Biston P, et al. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994; 266: H548-H554.
- (80) Douglas N.J. Apnea del sonno. *Harrison: principi di medicina interna.* 2012; 2165-2168
- (81) Bradley TD, Hall MJ, Ando S, e al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001;119:1827-35.
- (82) Tolle FA, Judy Wv, Yu PL, et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1983;55:1718-24.
- (83) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.
- (84) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:1071-7.
- (85) Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
- (86) Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
- (87) Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1429-37.
- (88) Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2147-65.
- (89) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD et al. Risk feature for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.

- ⁽⁹⁰⁾ Javerheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154-2159.
- ⁽⁹¹⁾ Solin P, Kaye DM, Little PJ, et al. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest* .2003; 123:1119-26.
- ⁽⁹²⁾ Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)*.2003;104:231-8.
- ⁽⁹³⁾ Van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, et al. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;81:432-6.
- ⁽⁹⁴⁾ Brunner- La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, et al. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001; 22:1136-1143.
- ⁽⁹⁵⁾ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep- hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*.2005;365:1046-1053.
- ⁽⁹⁶⁾ Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, et al. Effects of nasal O₂ on sleep related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep*. 1999; 22:1101-1106.
- ⁽⁹⁷⁾ Englemann HM, Martin SE, Deary IJ, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/ hypopnea syndrome. *Lancet*. 1994; 343:572-575.
- ⁽⁹⁸⁾ Braghiroli A, Marrone O, Sanna A. Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nell'adulto. Commissione paritetica Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) - Associazione Italiana Medicina Sonno (AIMS). *Rassegna di Patologia dell'apparato respiratorio*. 2001; 16:278-280.
- ⁽⁹⁹⁾ Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*.2005; 353: 2025-33.
- ⁽¹⁰⁰⁾ Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure.Types and their prevalences , consequences, and presentation. *Circulation*. 1998;97:2154-9
- ⁽¹⁰¹⁾ Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. SDB in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:251-7
- ⁽¹⁰²⁾ Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106:21-8
- ⁽¹⁰³⁾ Javaheri S, Caref EB, Chen E et al . Sleep apnea testing and outcomes in a large chort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*.2011;103:539-46
- ⁽¹⁰⁴⁾ Solin P, Kaye DM, Little PJ et al. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest*.2003;123:1119-26.

- ⁽¹⁰⁵⁾ Spak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension*.2015;46:1327-332
- ⁽¹⁰⁶⁾ Bradley TD, Tkacova R, Hal MJ, et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104:231-38
- ⁽¹⁰⁷⁾ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*.1995;96:1897-904
- ⁽¹⁰⁸⁾ Narkiewicz K, Vandeborne PJ, Montano N et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*.1998;97:943-45
- ⁽¹⁰⁹⁾ Vandeborne P, Oren R, Abouassaly C, et al. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*.1998;81:432-36
- ⁽¹¹⁰⁾ Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*.1995;152:473-79
- ⁽¹¹¹⁾ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II :central sleep apnea. *Circulation*.2003;107:1822-826
- ⁽¹¹²⁾ Mansfield D, Kaye DM, Bruner La Rocca H, et al. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation*.2003;107:1396-400
- ⁽¹¹³⁾ Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*.2005;45:2008-11
- ⁽¹¹⁴⁾ Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure of myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation* 2014;130:892-901
- ⁽¹¹⁵⁾ The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research . *Sleep*. 1999;22:667-689.
- ⁽¹¹⁶⁾ Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79-108.
- ⁽¹¹⁷⁾ Flotats A, Carrió I, Agostini D, et al; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1802-1812.
- ⁽¹¹⁸⁾ Perrone-Filardi P, Paolillo S, Dellegrottaglie S. et al A. Assessment of cardiac sympathetic activity by MIBG imaging in patients with heart failure: a clinical appraisal. *Heart*. 2011;97:1828-1833.

- (119) Paolillo S, Rengo G, Pagano G, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure: a ¹²³I-MIBG scintigraphic study. *Diabetes care*. 2013;36:2395-401.
- (120) Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T, et al. Insuline resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1148-53.
- (121) Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine- 123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2212-2221.
- (122) Nanjo S, Yamashiro Y, Fujimoto S et al. Evaluation of sympathetic activity by 123I metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dilated cardiomyopathy patients with sleep breathing disorder. *Circ J*. 2009;73:686-690.
- (123) Tamura A, Ando S, Goto Y, et al. Washout rate of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine is high in chronic heart failure patients with central sleep apnea. *J Card Fail*. 2010;16:728-733.
- (124) Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625-1631.
- (125) Damy T, Margarit L, Noroc A et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1009-19
- (126) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:1435-1440.
- (127) Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Increased mortality risk in congestive heart failure patients with comorbid sleep apnoea: 10-year follow up. *Intern Med J*. 2012;42:1264-1268.
- (128) Koyama T, Watanabe H, Tamura Y, et al. Adaptive servo-ventilation therapy improves cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:902-9.
- (129) Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J*. 2009;73:299-304
- (130) Dimitriu-Leen AC, Scholte AJ, Jacobson AF. ¹²³I-MIBG SPECT for evaluation of patient with heart failure. *J Nucl Med*. 2015;56:25S-30S.

11. TABELLE E FIGURE

Tabella 1. Caratteristiche e 123-MIBG uptake nei due gruppi di pazienti con e senza SDB

	*SDB (n=72)	no-SDB (n=22)	p
Age (y)	66.9±9.7	63.2±9.8	ns
Male sex (%)	92	95	ns
BMI†	29.0±4.1	26.4±3.7	0.01
LVEF‡ (%; IQR)	32(8)	33(9)	ns
NYHA§	2.1±0.7	2.3±0.6	ns
NT-proBNP (pg/ml, IQR)	441(1720)	182(149)	ns
Ischemic Etiology (%)	62	77	ns
Hypertension (%)	82	73	ns
Diabetes (%)	36	32	ns
Dyslipidemia (%)	68	77	ns
Cigarette Smoking (%)	53	64	ns
Early H/M	1.67±0.22	1.77±0.13	0.019
Late H/M	1.50±0.22	1.61±0.23	0.038
Washout rate (%; IQR)	10.1(10)	8.4(9.4)	ns

*SDB sleep disordered breathing; †BMI body mass index; ‡LVEF left ventricular ejection fraction; §NYHA New York Heart Association; ||H/M heart to mediastinum ratio

Tabella 2. Predittori indipendenti di prognosi all'analisi di regressione di Cox

	OR	95% CI	p
NYHA class	0.39	0.17-0.85	0.019
Late H/M	0.91	0.02-0.75	0.032
AHI	0.04	1.01-1.07	0.006

Figura 1: Sistema Nervoso Autonomo cardiaco

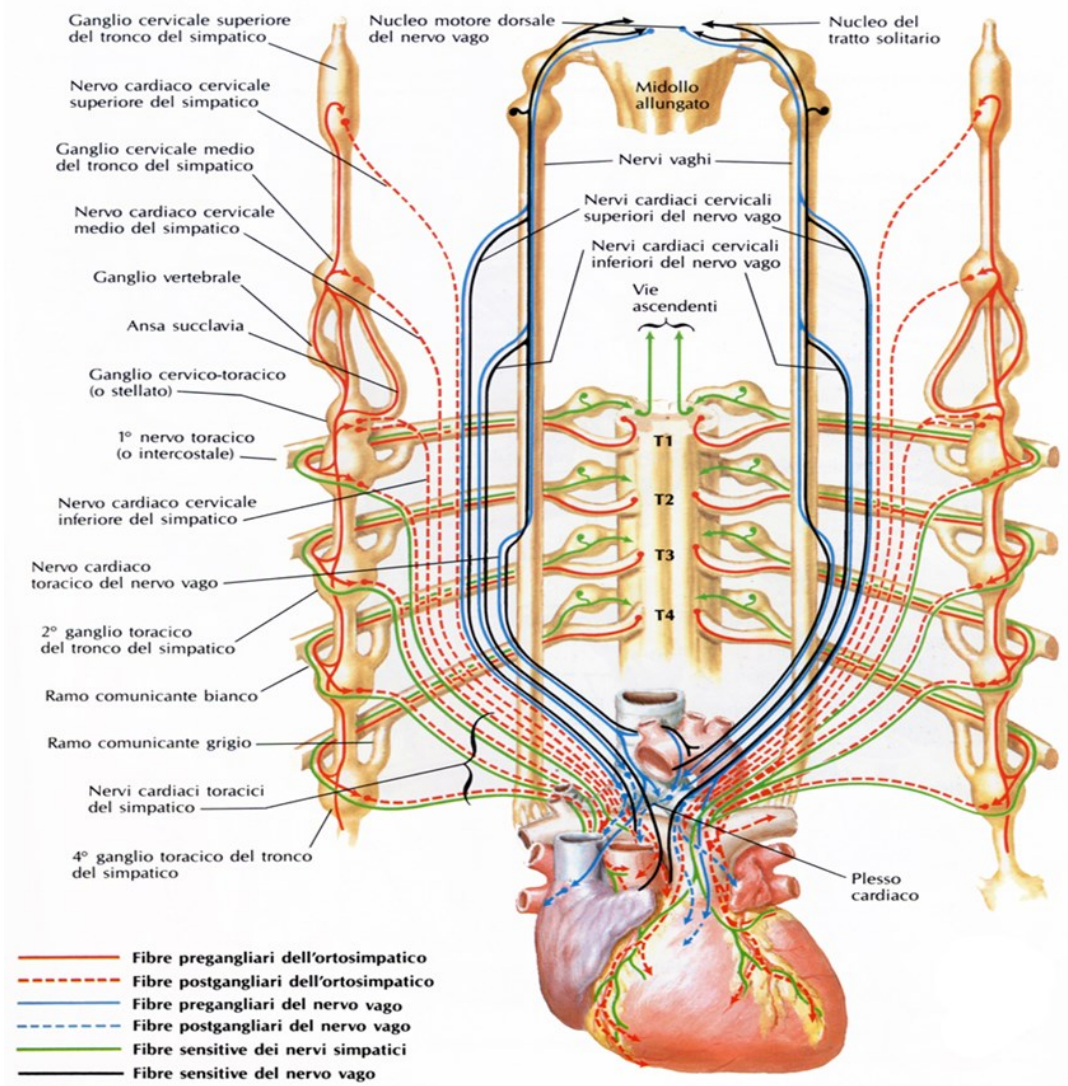


Figura 2 : Regioni di interesse di cuore e mediastino su immagine MIBG

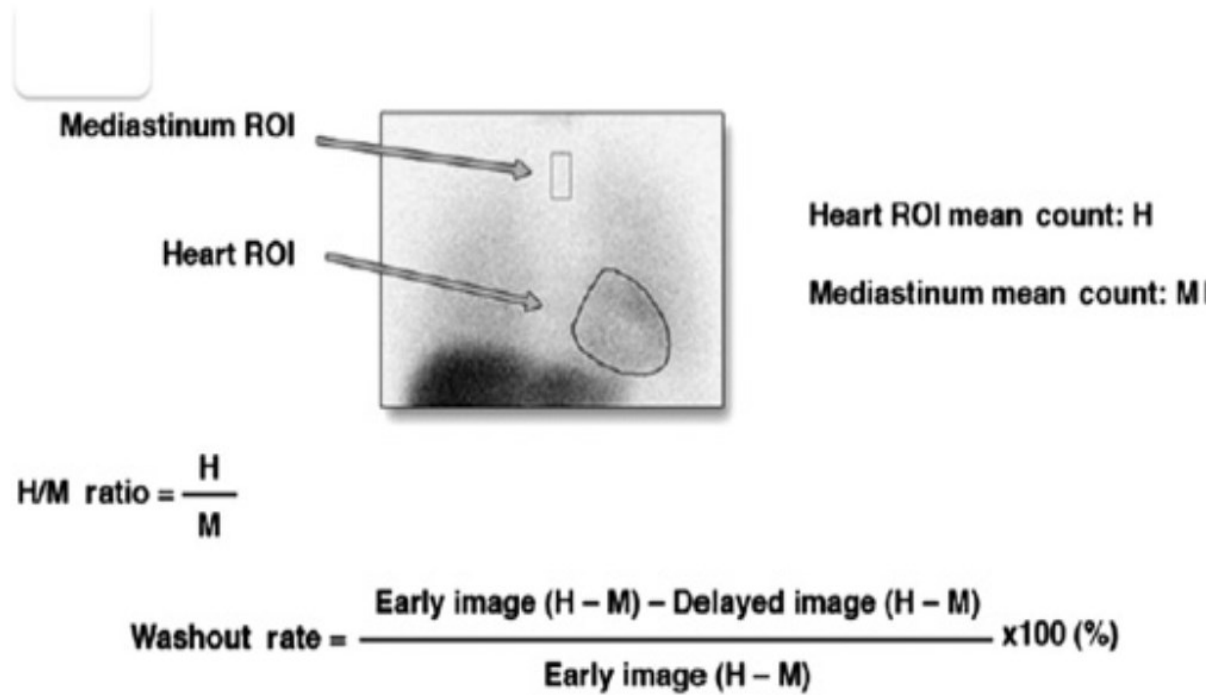


Figura 3: Traccia polisonnografica di apnea ostruttiva

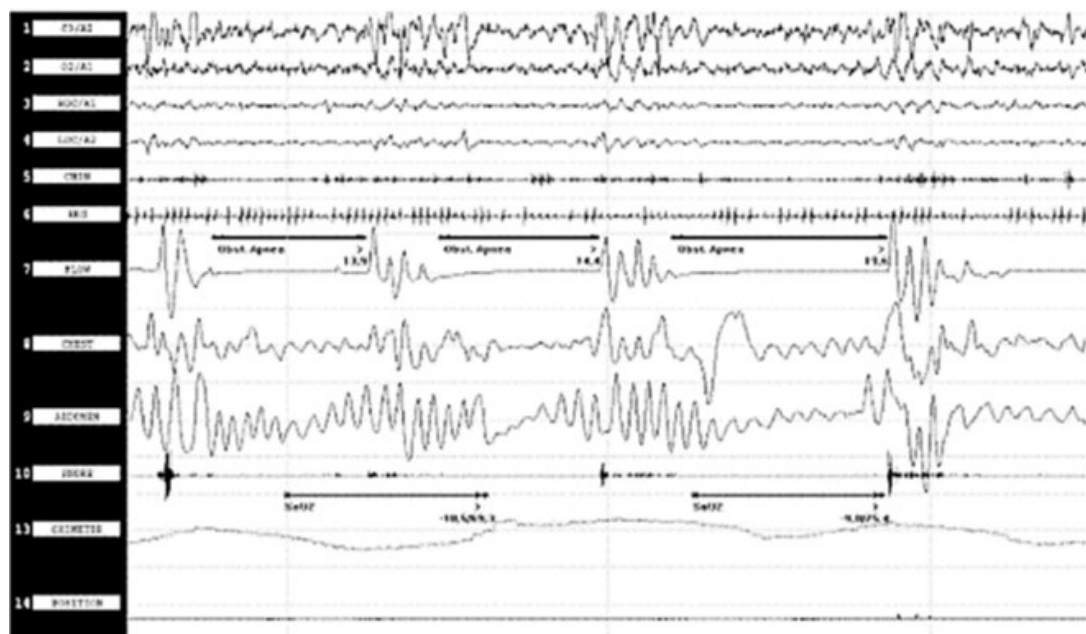


Figura 4: Traccia polisonnografica di apnea centrale

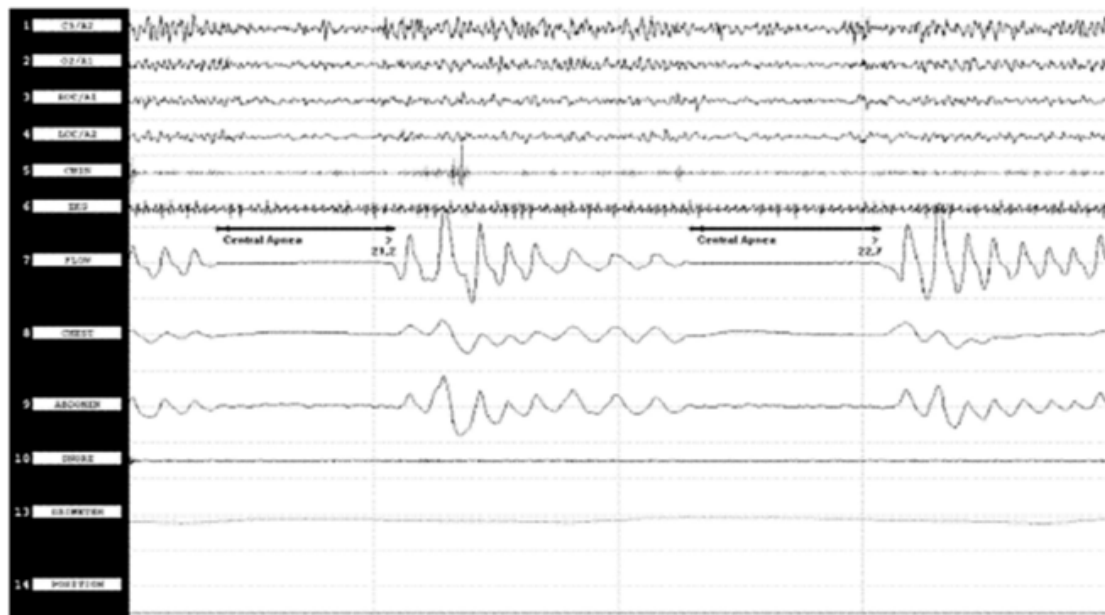


Figura 5A: rapporto H/M precoce nei pazienti con SDB e senza SDB

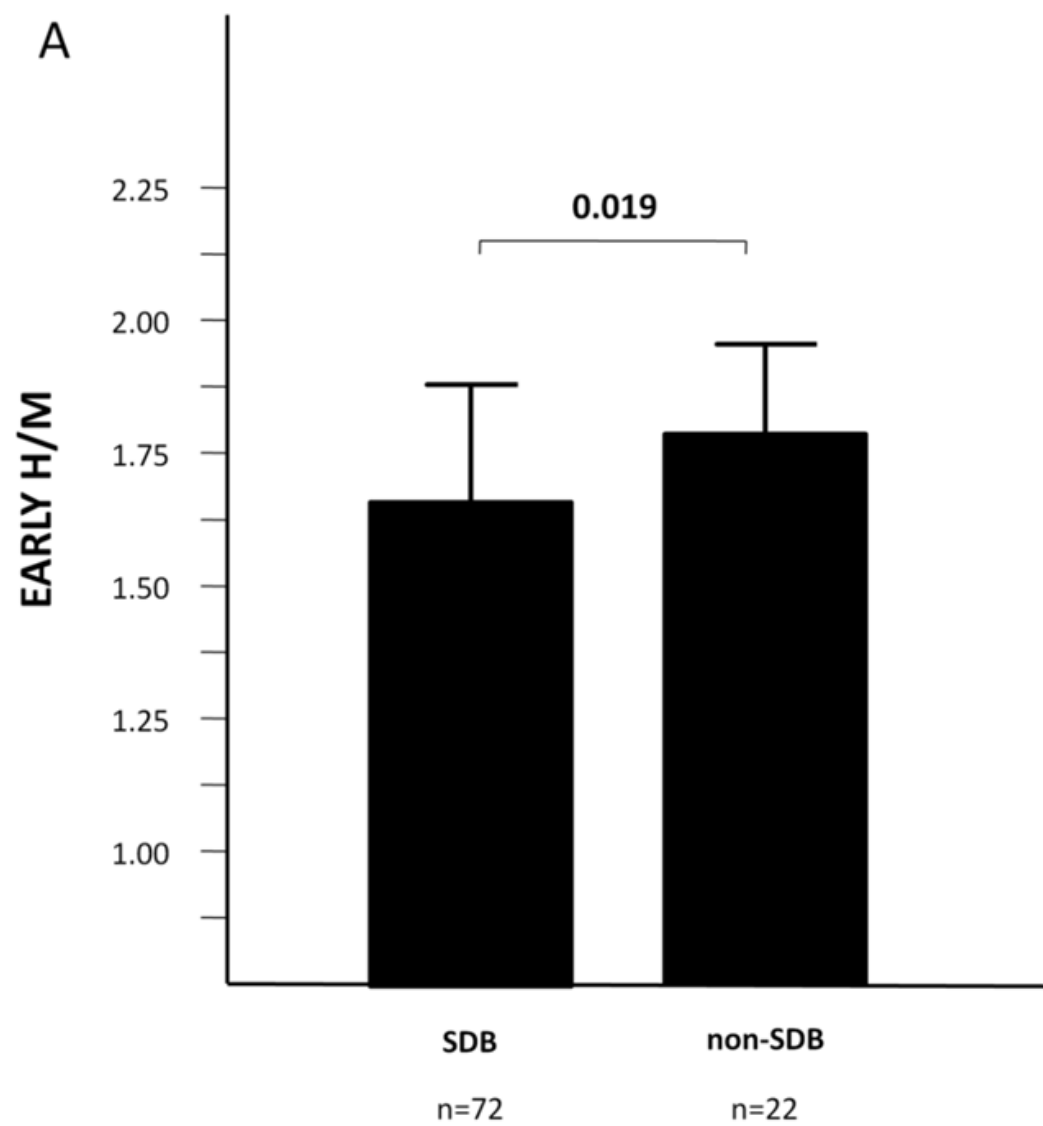


Figura 5B : rapporto H/M tardivo nei pazienti con SDB e senza SDB

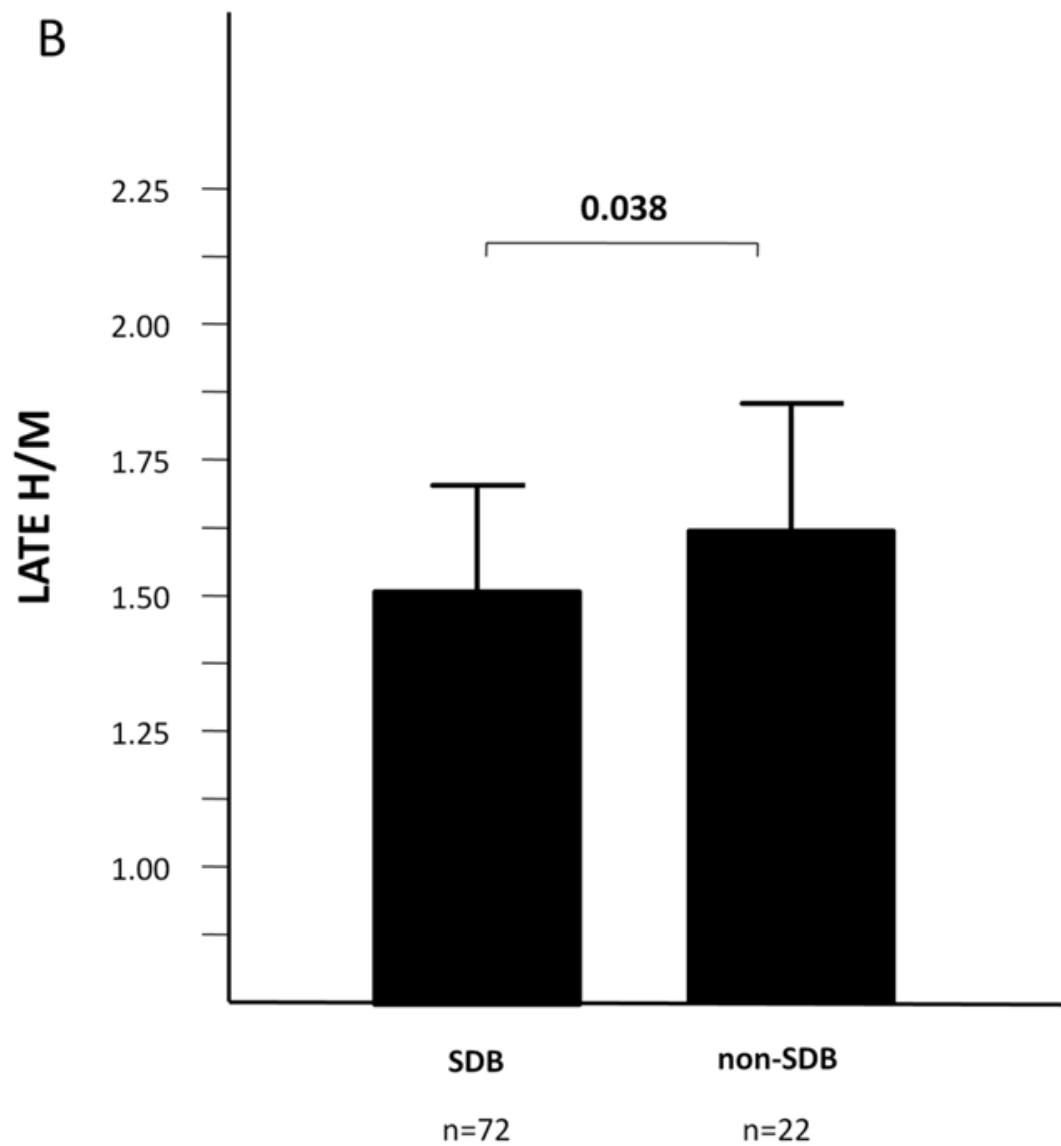


Figura 6A : prognosi nei pazienti con AHI sopra e sotto la mediana

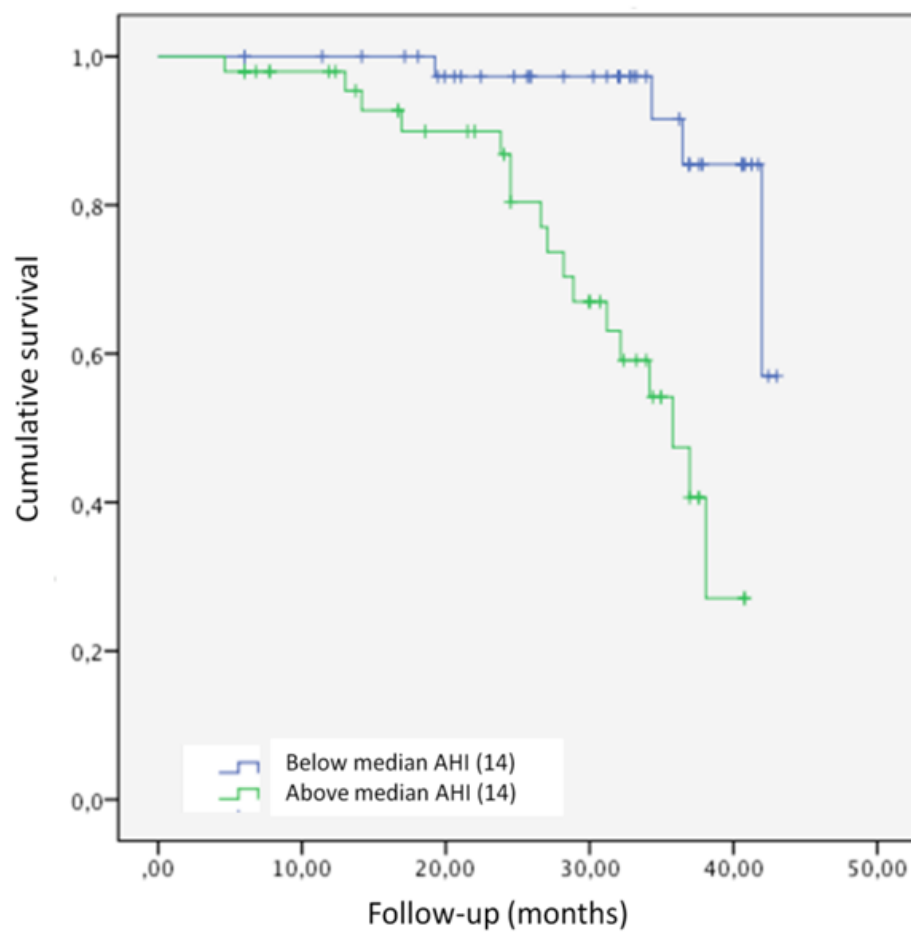


Figura 6B: Tasso di sopravvivenza correlate al valore del late H/M

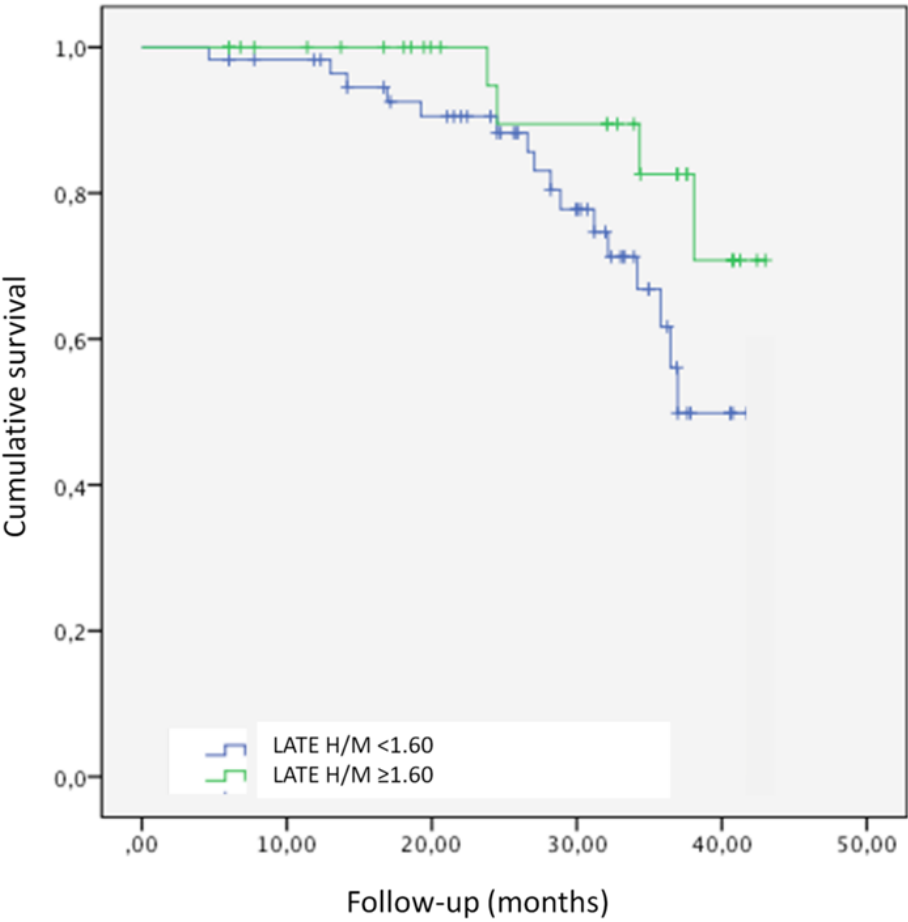


Figura 7A: Tasso di sopravvivenza in base al valore del late H/M ed dell’AHI

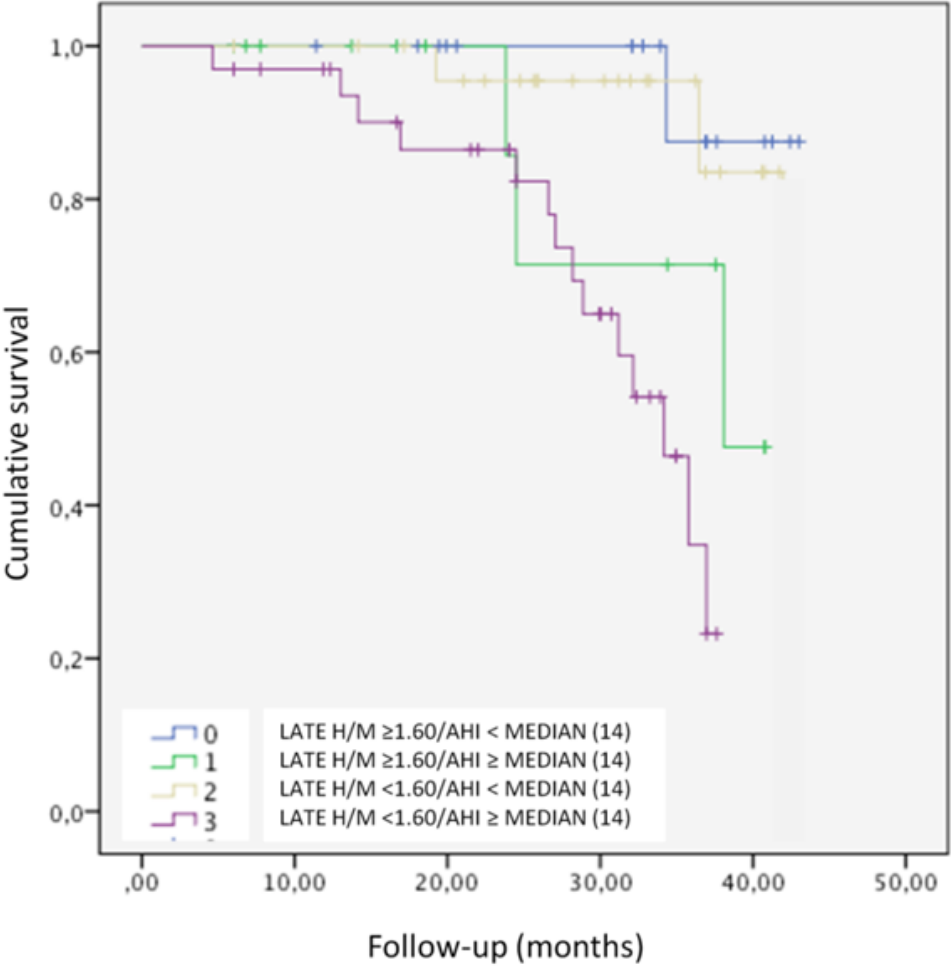


Figura 7B: Tasso di sopravvivenza correlato alla combinazione dei valori del late H/M e della severità dei SDB

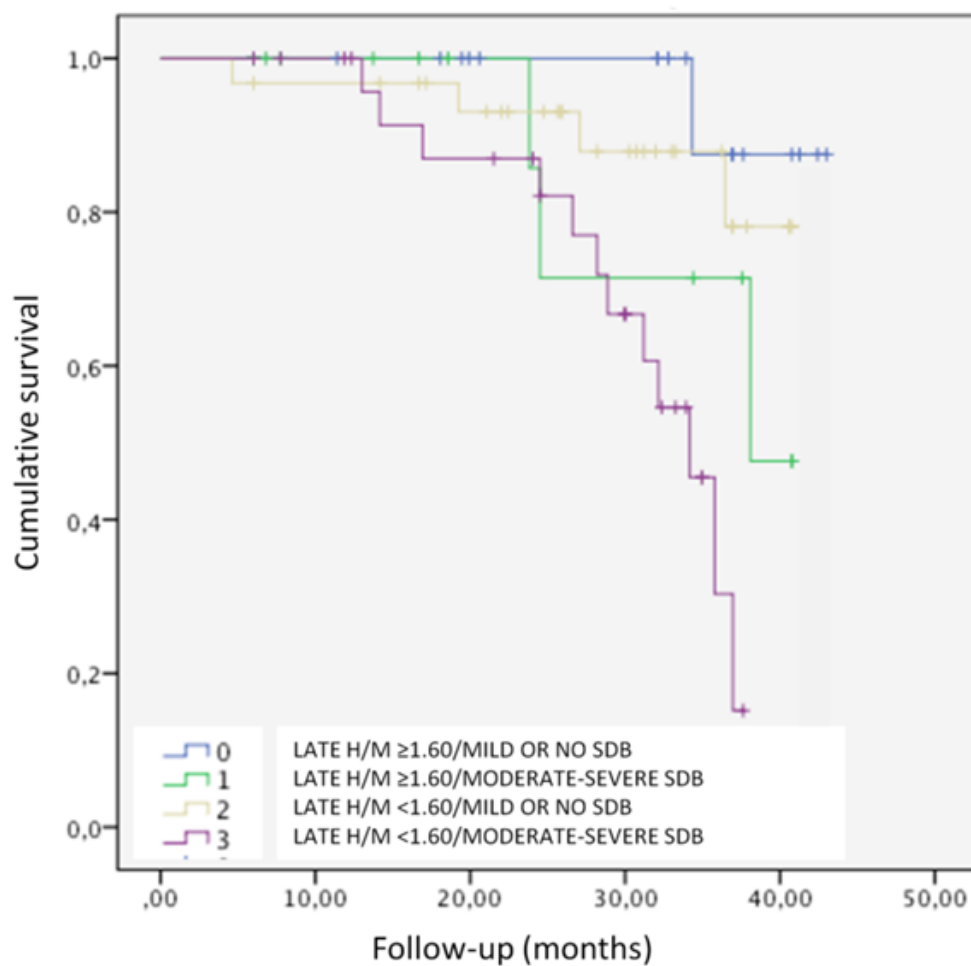


Figura 8 A: Meriti relativi delle variabili cliniche, FE, parametri MIBG e SDB per predire un outcome a lungo termine. Il grafico a barre mostra il valore χ^2 per i 4 modelli nella predizione di mortalità CV e ospedalizzazione per IC. Il modello 1 include variabili cliniche e comorbidità ed è stato inserito nel modello 2 che include anche FE, nel modello 3 (parametri MIBG), e 4 (AHI). L'aggiunta del AHI nel modello 4 ha mostrato un incremento del valore prognostico sulla combinazione delle altre variabili. Modello 1 (età, sesso, BMI, classe NYHA, diabete, disfunzione renale). Modello 2, modello 1 più FE. Modello 3, modello 2 più rapporto precoce H/M, rapporto tardivo H/M, WR. Modello 4, modello 3 più AHI.

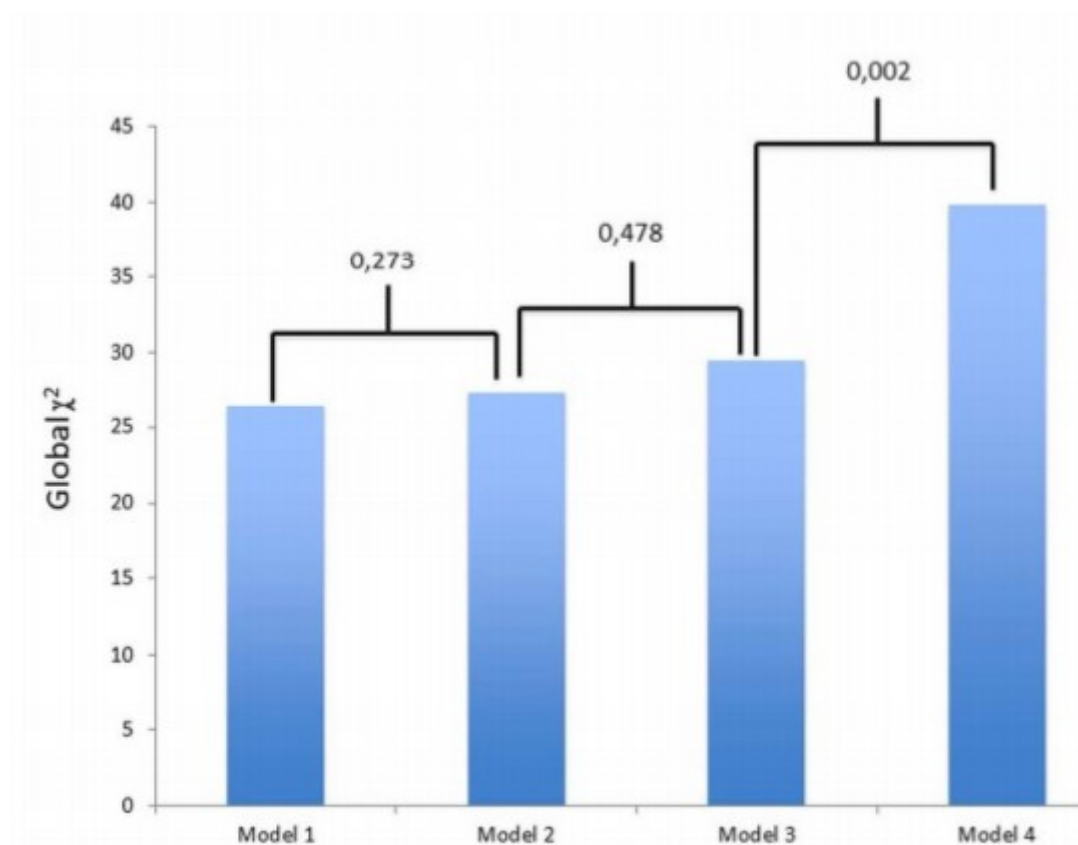


Figura 8 B : Meriti relativi delle variabili cliniche, FE, parametri MIBG e SDB per predire un outcome a lungo termine. Il grafico a barre mostra il valore χ^2 per i 4 modelli nella predizione di mortalità CV e ospedalizzazione per IC. Il modello 1 include variabili cliniche e comorbidità ed è stato inserito nel modello 2 che include anche FE, nel modello 3 (parametri MIBG), e 4 (severità SDB). L'aggiunta della severità SDB (AHI>15) nel modello 4 ha mostrato un incremento del valore prognostico sulla combinazione delle altre variabili. Modello 1 (età, sesso, BMI, classe NYHA, diabete, disfunzione renale). Modello 2, modello 1 più FE. Modello 3, modello 2 più rapporto precoce H/M, rapporto tardivo H/M, WR. Modello 4, modello 3 più severità SDB .

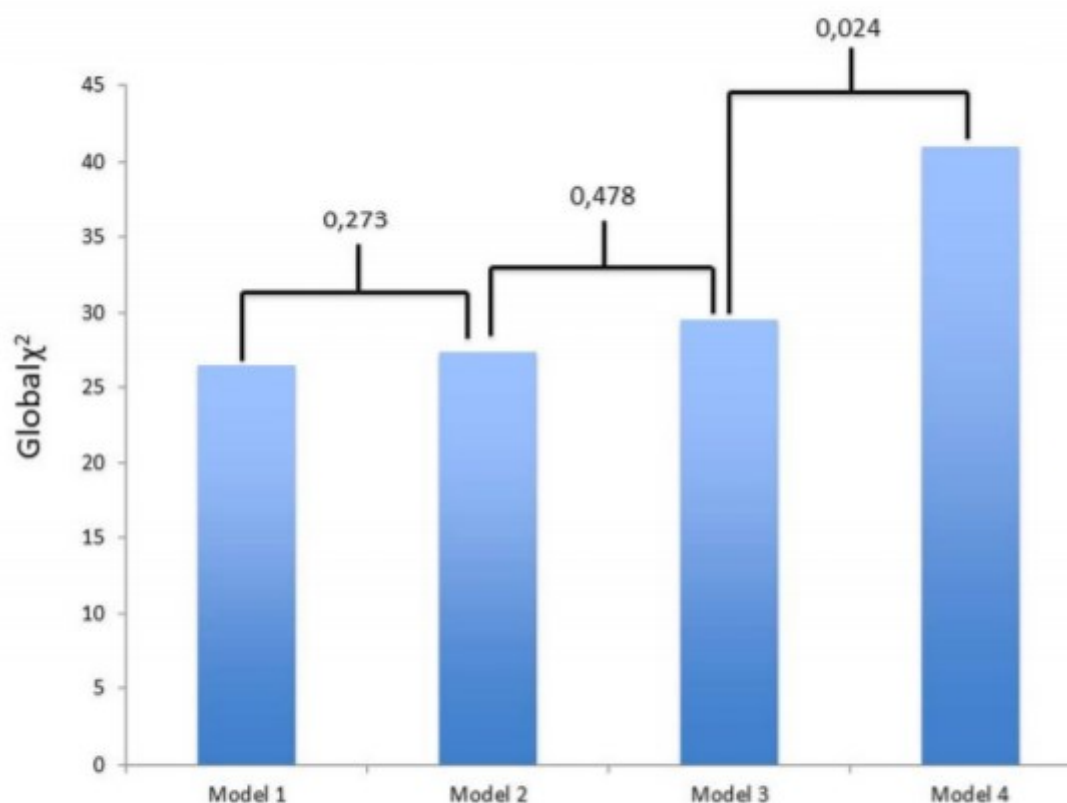


Figura 9: Esempi di $^{123}\text{MIBG}$ in paziente con IC non affetto da SDB (A-B sopra) comparati con soggetto affetto da SDB (A-B sotto).

